

UNIVERSITE DE CAEN

FACULTE DE MEDECINE

Année 1972

THESE POUR LE
DOCTORAT EN MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

DUBLANCHET Alain

né le 11 Avril 1942 à LE MANS -72-

présentée et soutenue publiquement le 29 Septembre 1972

Titre de la Thèse :

LES RICKETTSIOSES
ETUDE DE 1500 SERUMS AU C.H.U. DE CAEN
PAR LA MICROAGGLUTINATION DE P. GIROUD

Président : Monsieur MOREL, Professeur.

Par délibération en date du 29 Mai 1969, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

FACULTE DE MEDECINE

PROFESSEURS

MM. N...	Clinique obstétricale
FOUCAULT	Pathologie expérimentale
GUIBE	Clinique chirurgicale A
GUIHARD	Pédiatrie
LACROIX	Clinique et pathologie chirurgicales B
LEMAIRE	Physiologie
LEMENAGER	Séméiologie
LHIRONDEL	Clinique médicale infantile
OLIVIER	Clinique médicale B
PHELINE	Anatomie
N...	Clinique médicale A
POULAIN	Médecine opératoire
SAVINI	Pharmacologie
VALLA	Médecine générale et thérapeutique
VILLEY	Clinique médicale C

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. BRION	Psychiatrie
FABRE	Physiologie
IZARD	Histologie et embryologie
MOREL	Bactériologie, virologie
MORIN	Neurologie
POILPRE	Psychiatrie

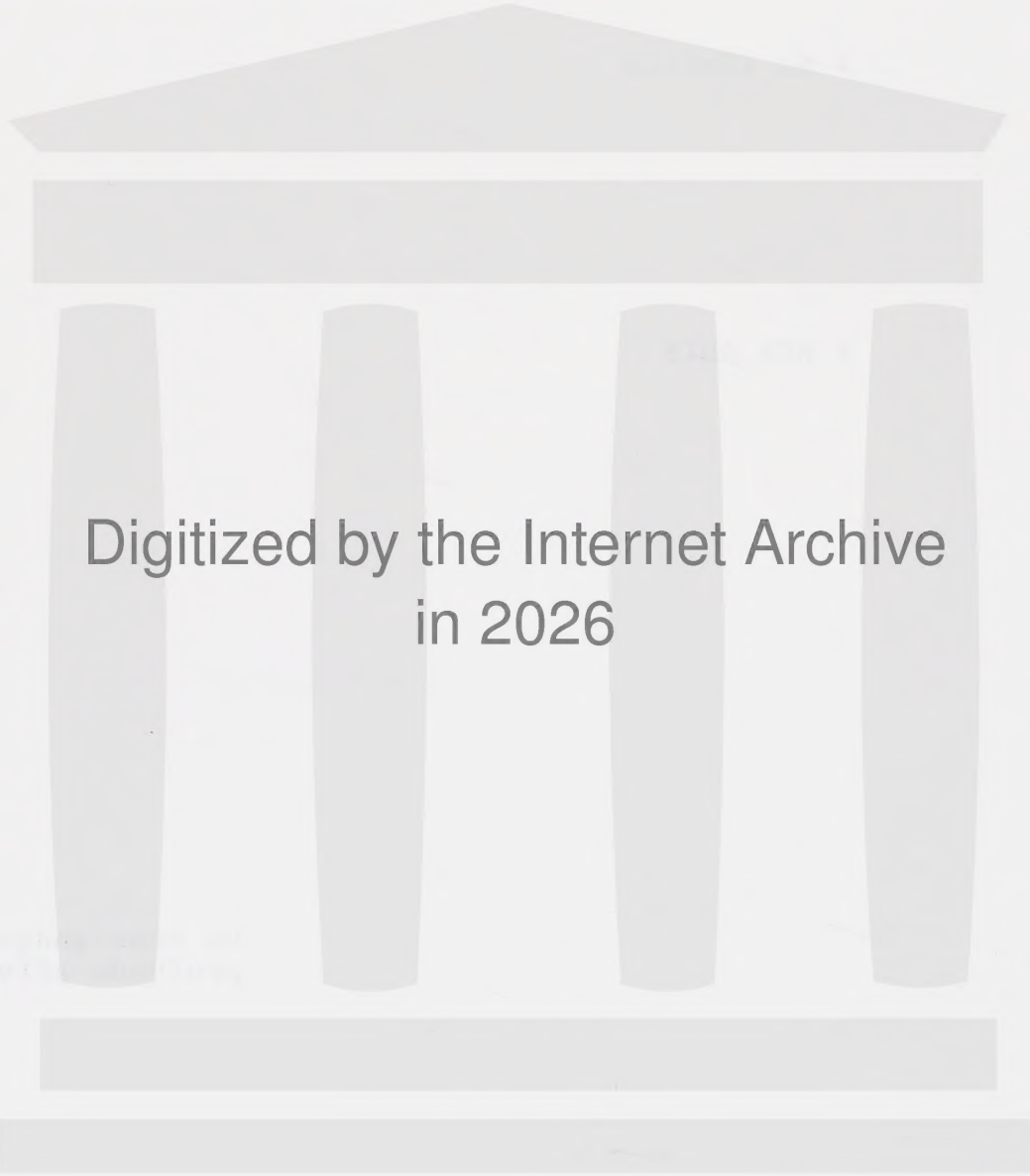
MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. BAZIN	Thérapeutique, réanimation médicale
BEUVE-MERY	Médecine interne
DAVERNE	Electro-radiologie
DESCHAMPS	Dermatologie
DROSDOWSKY	Biochimie médicale
EVARD	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FERNANDEZ	Physique médicale
GAUBERTI	Médecine préventive et santé publique, hygiène
GIGNOUX	Chirurgie générale
LECHEVALIER	Neurologie
LEVY	Gynécologie et obstétrique
LOYAU	Rhumatologie
MOULIN	Pharmacologie
QUESNEL	Anesthésiologie
ROUSSELOT	Anatomie pathologique
THERET	Histologie et embryologie
THOMAS	Immunologie, hématologie
VENEZIA	Pédiatrie
ABBATUCCI	Radiologie (Maître de conférences associé)

A MA FAMILLE

A MES AMIS

En témoignage de ma
profonde affection.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550819_0021

A MESSIEURS LES MEMBRES DU JURY

Monsieur le Professeur MOREL-Président

Monsieur le Professeur LEMENAGER

Monsieur le Professeur DESCHAMPS

Monsieur le Professeur LEVY

Nous les remercions d'avoir accepté de nous juger.

A Monsieur le Professeur MOREL

qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
Avec notre reconnaissance
profonde.

Au Docteur FREYMUTH

qui nous a guidé et conseillé
précieusement.
Qu'il trouve ici le témoignage
de notre gratitude.

A NOS MAITRES D'EXTERNAT

A NOS PROFESSEURS DE LA FACULTE
ET DE L'HOPITAL

En témoignage de nos
sentiments respectueux.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Devant l'effigie d'Hippocrate, en présence des Maîtres de cette Faculté et de mes condisciples.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai gratuitement mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés ; et mon état ne servira ni à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois déshonoré et méprisé de mes confrères si j'y manque.

P L A N

INTRODUCTION	1
CHAPITRE 1 : ETUDE GENERALE DES RICKETTSIOSES	
A - ETAPES HISTORIQUES	3
B - CLASSIFICATION	5
C - DIAGNOSTIC CLINIQUE DES RICKETTSIOSES	7
I Syndromes classiques	8
1 - Le typhus exanthématique	8
2 - Le typhus murin	9
3 - La fièvre boutonneuse	9
4 - La fièvre Q	11
5 - Les Néo-rickettsioses	11
II Circonstances cliniques actuelles au cours desquelles une rickettsiose peut être évoquée	13
1 - Manifestations pulmonaires	13
2 - Manifestations cardiovasculaires	13
3 - Manifestations neurologiques	13
4 - Manifestations oculaires	14
5 - Manifestations gynécologiques	14
6 - Troubles de la reproduction	14
7 - Manifestations dermatologiques	14
8 - Autres manifestations	15
tableaux	16 et 17
D - EPIDEMIOLOGIE DES RICKETTSIOSES	18
tableau	19
E - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES RICKETTSIOSES	20
I Isolement et identification	21
1 - Les prélèvements	21
2 - Les procédés d'isolement	21
a - l'animal	21
b - l'oeuf incubé	22
c - les cultures cellulaires	22
3 - La morphologie	22
4 - Conduite pratique	24
tableau	26
II Sero-diagnostic	27
1 - Les méthodes utilisées	27
a - la réaction de WEIL et FELIX	27
b - la micro-agglutination sur lame de P. GIROUD	27
c - la réaction de fixation du complément	28

d - la réaction d'immunofluorescence	2
e - les autres réactions	2
f - les réactions permettant un diagnostic rétrospectif	2
2 - Interprétation des résultats	2
a - les coagglutinines	3
b - les vaccinations et revaccinations	3
c - les antibiotiques et les corticoïdes	3
d - le mode évolutif de la maladie	3
e - le type d'anticorps mis en évidence	3
f - la conservation du sérum	3

CHAPITRE 2 . : ETUDE DES RICKETTSIOSES A CAEN

A - OBSERVATIONS CLINIQUES	3
B - ETUDE SEROLOGIQUE DES RICKETTSIOSES AU C.H.U. DE CAEN	5
I Analyse du groupe témoin	5
II Analyse des sérums de malades	6
1 - résultats globaux	6
2 - résultats détaillés en fonction :	6
a - des espèces rickettsiennes	6
b - du taux de positivité	6
c - de l'époque	6
d - de la pathologie	6
e - du sexe	7
f - de l'âge	7
C - CONCLUSION	7
BIBLIOGRAPHIE	7

INTRODUCTION

=====

Le diagnostic des rickettsioses doit aujourd'hui beaucoup au laboratoire. En effet, en dehors du contexte d'une grande épidémie ou d'une symptomatologie évocatrice il est difficile d'affirmer l'origine rickettsienne sur le seul tableau clinique. Nombreuses sont les " surprises sérologiques ". Le Professeur GIROUD disait en 1971 :

" En clinique, on est resté dans le schéma classique des rickettsioses. Les rickettsioses sont essentiellement des fièvres éruptives. Ce postulat est exact même pour la fièvre Q et pour le groupe néo-rickettsien (BEDSONIA). Mais nous pensons que les cliniciens auront intérêt à faire faire des sérologies chez tous les sujets présentant plusieurs éruptions, de type rougeole, par exemple... Ce ne sont pas seulement les syndromes éruptifs qu'il faut étudier, mais aussi les différents syndromes généraux, pour lesquels on envisage une étiologie virale..."

Envisager ces différents syndromes revient à passer en revue toute la pathologie humaine. Et cela n'étonne pas quand on sait le tropisme vasculaire des rickettsies qui s'attaquant à tous les petits vaisseaux de l'organisme, sont à l'origine des syndromes les plus divers.

Sans vouloir rendre les rickettsies responsables de tout, force est bien d'admettre qu'elles existent, se manifestent parfois et d'autant plus insidieusement qu'elles se cachent sous des apparences banales ou atypiques.

" Les nouveaux visages que peut prendre une rickettsiose ne sont pas d'ailleurs la seule source d'intérêt qui préside à leur analyse mais bien plutôt la façon de découvrir ces visages : nous voulons parler des méthodes sérologiques..." dit J. DEBEVER.

En effet, bien plus que les méthodes d'isolement d'emploi difficile dans le cas des rickettsies, ce sont des méthodes indirectes, sérologiques, qui sont utilisées.

Quoiqu'il en soit ces méthodes sérologiques ont des limites et ne sont pas indifférentes aux traitements institués . Elles devront donc être interprétées en fonction de l'ensemble clinique et paraclinique, et tenir compte des thérapeutiques administrées.

La microagglutination des rickettsies de P. GIROUD est encore aujourd'hui l'examen sérologique qui, dans le domaine des rickettsioses, rend les plus grands services. Sa simplicité et sa valeur permettent de l'utiliser de façon courante au laboratoire. C'est ce qui a été fait au C.H.U. de CAEN.

Après un rappel historique clinique et diagnostic nous exposerons les résultats obtenus par l'étude de près de 1 500 sérums par la microagglutination. Quelques observations recueillies dans divers services de l'hôpital illustreront notre propos.

CHAPITRE 1

E T U D E G E N E R A L E D E S

R I C K E T T S I O S E S

A - ETAPES HISTORIQUES

=====

- 1536 CARDAN différencie l'éruption du typhus de celle de la rougeole.
- 1546 FRACASTOR, dans son traité " DE CONTAGIONE ET CONTAGIOSIS MORBIS", fait la première description précise du typhus.
- 1760 BOISSIER DE SAUVAGES décrit et donne son nom au typhus.
- 1874 Découverte du dichloro-diphenyl-trichloréthane (D.D.T.).
- 1884 MURCHISON affirme l'existence de l'agent causal dans le sang des malades et le prouve quelques années plus tard.
- 1897 BRILL décrit un typhus bénin survenant dans des conditions particulières. Cette maladie sera appelée, plus tard, "typhus resurgent", puis "maladie de BRILL-ZINSSER" à partir de 1933.
- 1899 MAXCY décrit aux ETATS-UNIS une maladie qui deviendra la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses et qui sera l'objet, dans la première décennie du XXe siècle de nombreuses études dominées par celles de RICKETTS.
- 1906-1909 RICKETTS démontre que la transmission d'animal à animal de la fièvre pourprée se fait par la tique et découvre l'agent responsable.
- 1909 NICOLLE, COMTE et CONSEIL à TUNIS **démontrent** le rôle du pou dans le typhus exanthématique.
- 1910 WILDER étudie le typhus exanthématique et le sépare nettement de la fièvre pourprée des Montagnes Rocheuses.
- 1910 CONOR et BRUCH décrivent les premiers cas de fièvre boutonneuse en TUNISIE.
- 1910 RICKETTS meurt du typhus.
- 1914 PROWASEK, pendant une épidémie de typhus en SERBIE, étudie le pou dans lequel il retrouve l'agent du typhus.

- 1915 PROWASEK meurt du typhus.
- 1916 DA ROCHA LIMA donne le nom de RICKETTSIA prowaseki à l'agent du typhus.
- 1916 WEIL et FELIX montrent que certaines souches de proteus sont agglutinées par le sérum de convalescents de typhus.
- 1925 MOOSER décrit le typhus murin.
- 1929 L'école de MARSEILLE étudie la fièvre boutonneuse sur le littoral méditerranéen.
- 1930 BRUMPT donne le nom de RICKETTSIA conori à l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne.
- 1933 ZINSSER et CASTANEDA isolent le virus de la maladie que BRILL avait déjà décrite en 1897.
- 1935 DERRICK observe une maladie inconnue aux signes inhabituels qui sera appelée par lui deux ans plus tard, en 1937, QUERY FEVER ou Q FEVER.
- 1937 BURNET et FREEMAN identifient l'agent de cette Q FEVER.
- 1939 DERRICK propose d'appeler l'agent de la Q FEVER RICKETTSIA burneti.
- 1939 MULLER découvre les propriétés insecticides du D.D.T.
- 1942 P. et M.L. GIROUD mettent au point la réaction de microagglutination sur lame dérivant de la réaction de WEIGL pour la souche épidémique.
- 1943 A NAPLES, pour la première fois, une brutale épidémie de typhus fut maîtrisée par l'utilisation massive de D.D.T.

A partir de 1947, l'apparition et l'utilisation de nombreuses antibiotiques modifient radicalement le pronostic des rickettsioses.

Ce survol permet de voir comment en un demi-siècle le typhus de l'histoire et les autres rickettsioses ont été cernés puis maîtrisés. Cependant les rickettsioses ne sont pas vaincues car depuis les années 50 la Médecine doit faire face à une nouvelle pathologie, certes moins bruyante mais ayant étendu progressivement son champ à toutes les spécialités.

B - CLASSIFICATION

Bactéries de petites tailles, mais visibles au microscope optique, pratiquement non cultivables sur les milieux bactériologiques usuels, les rickettsies n'ont pas une position bien établie dans la systématique.

Cependant en se référant au " BERGEY smanual " on peut dire que les rickettsies font partie de la famille des RICKETTSIACEAE qui avec les BARTONELLACEAE, les CHLAMYDIACEAE et les ANAPLASMACEAE constituent l'ordre des RICKETTSIALES.

Les RICKETTSIACEAE comprennent trois tribus :

les RICKETTSIEAE
les EHRLICHIEAE
et les WOLBACHIEAE.

Les RICKETTSIEAE sont de petits organismes immobiles, pléomorphes, intra-cellulaires. Adaptés aux arthropodes, ils sont pathogènes pour l'homme et pour d'autres vertébrés. On distingue deux genres :

Le genre RICKETTSIA et le genre COXIELLA. Ce dernier a été créé par C. PHILIP en 1943 pour indiquer les caractères spéciaux de cette rickettsie, **et ne comporte qu'une seule espèce**, *C. burneti*. Cette appellation de COXIELLA n'est pas appliquée en FRANCE et le terme de *R. burneti* reste usuel.

Quoi qu'il en soit, il existe de nombreuses espèces de Rickettsies pathogènes pour l'homme. Nous n'en retiendrons que quatre, recherchées de manière courante en FRANCE :

R. prowaseki
R. mooseri
R. conori
R. burneti

LES EHRLICHIEAE enfin comprennent à côté des genres EHRLICHIA et COWDRIA non pathogènes pour l'homme, le genre Néo-rickettsia dont on connaît plusieurs souches. C'est la souche Q 18 qui sera recherchée le plus souvent (en particulier grâce à l'antigène préparée par l'Institut Pasteur de PARIS).

C - DIAGNOSTIC CLINIQUE DES RICKETTSIOSES

=====

Le typhus historique ne s'observe plus qu'exceptionnellement aujourd'hui en FRANCE. Par contre, une sérologie positive vis-à-vis de *R. prowaseki* n'est pas rare au cours de syndromes variés. Il en est de même pour les autres rickettsies. Force est bien d'admettre que la pathologie rickettsienne que les cliniciens observent actuellement en France ne se traduit plus cliniquement sous ses aspects que nous appellerons classiques. J.M. SEIGNEURIN exprime très clairement cette transformation dans le titre de son ouvrage " Du typhus aux rickettsioses" (297).

Nous verrons donc brièvement l'aspect classique des rickettsioses puis nous tenterons d'envisager les circonstances au cours desquelles il faut penser à une infection rickettsienne.

1* Le typhus exanthématique (agent : R. prowaseki)
débute, après une incubation de 14 jours environ, par un
frisson intense et une céphalée violente. Il existe souvent
une myalgie et une arthralgie. La face est rapidement conges-
tionnée, les yeux brillants avec des conjonctives injectées.
Tous ces signes accompagnent l'élévation thermique qui atteint
très vite 40°C et se maintiendra en plateau.

A la période d'état s'installe la triade symptomatique
caractéristique :

- La fièvre est élevée, en plateau, mais vers la
fin du premier septénaire, elle présente souvent une petite
chute. Il est important de souligner qu'il n'y a pas de
dissociation du pouls.

- Les signes nerveux réalisent d'abord un délire
pouvant aller jusqu'à simuler un délirium tremens. L'insomnie
est totale. Ensuite apparaît le tephos profond qui peut
aboutir au coma. Les complications nerveuses organiques ne
sont pas rares. Le L.C.R. est en règle clair.

- L'exanthème apparaît entre le 4e et le 7e jour,
débutant au niveau des flancs pour s'étendre en une seule
poussée au reste du tronc et aux membres en respectant la
face, la paume des mains et la plante des pieds.

D'autres signes peuvent accompagner la triade :

- signes digestifs : anorexie, douleurs abdominales
et constipation.

- signes cardiovasculaires : hypotension, atteinte
myocardique fréquente, marquée surtout par des anomalies
de l'onde T.

- signes pulmonaires : bases encombrées.

L'évolution spontanée est souvent grave car le malade
peut succomber (jusqu'à 30% de mortalité). Quand le malade
guérit c'est après une longue convalescence coupée d'incidents
ou d'accidents dont les plus graves sont infectieux (broncho-

pulmonaires), cardiovasculaires (gangrène) ou rénaux.

L'évolution sous traitement permet de changer radicalement ce pronostic. La guérison survient en 2 ou 3 jours avec la disparition de la fièvre et du tufos, mais sans modification de l'évolution de l'éruption.

Les formes cliniques sont fréquentes selon la gravité, l'association et l'intensité des signes. Il faut également connaître les reviviscences ou les rechutes.

A ce propos, on doit évoquer ici la maladie de BRILL ou resurgence du typhus. On sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une forme atténuée du typhus exanthématique survenant chez un sujet ayant contracté des années auparavant la maladie cliniquement évidente ou tout-à-fait inapparente. Il s'agit bien d'une resurgence et non d'une réinfection car les rickettsies peuvent persister à l'état latent dans les cellules du système réticulo-endothélial et se manifester à l'occasion d'un affaiblissement de l'immunité du sujet pour des raisons diverses.

2* Le typhus murin, dont l'agent est R. mooseri, ressemble au typhus exanthématique mais il est toujours moins grave. Il débute plus progressivement, après 2 ou 3 semaines d'incubation.

La période d'état est toujours caractérisée par la triade symptomatique :

- la fièvre a les mêmes caractéristiques.
- les signes nerveux sont toujours moins importants. Il n'y a jamais de tufos mais on signale souvent une abolition des réflexes rotuliens.
- l'exanthème est souvent plus intense et de même topographie.

L'évolution est en règle bénigne et se fait spontanément vers la guérison sans complications.

3* La fièvre boutonneuse, due à R. conori, à une incubation généralement plus courte de 5 à 6 jours, mais, elle peut durer jusqu'à 15 jours. Durant cette phase existe une papule

inflammatoire qui correspond au point où la tique a piqué et correspond à un véritable chancre d'inoculation.

Le début est en règle générale brusque. Très rapidement apparaît en effet la fièvre qui atteint 39-40° en 24 heures. Cette ascension thermique s'accompagne de frissons répétés, de céphalées, de courbatures, d'asthénie et souvent d'épistaxis.

A la période d'état sont associés les trois éléments des rickettsioses :

- la fièvre se maintient à 40°C, le pouls est accéléré, en rapport.

- les signes nerveux sont constitués de céphalées, rachialgies, courbatures et insomnie. Le tufos est rare. Le L.C.R. est normal.

- les signes cutano-muqueux sont en revanche constants et on décrit trois éléments :

- la tache noire qui est la transformation du chancre d'inoculation présent dès l'incubation. Cette tache noire de grande valeur diagnostique n'est malheureusement présente que dans 50 % des cas. Il faut cependant la rechercher de préférence sur les membres, mais n'importe quel point du corps peut en être le siège.

- * l'exanthème est particulier car débutant au niveau des membres, il envahit tout le corps par poussées successives et ne respecte ni la face, ni les paumes, ni les plantes de pieds. C'est l'exanthème qui a donné le nom de " boutonneuse " à la maladie car les éléments sont surélevés.

- * l'exanthème est précoce et sans particularité.

- * les autres signes sont secondaires : digestifs (anorexie, constipation, ou urinaires (oligurie, hyperazotémie légère).

L'évolution se fait vers la chute thermique en 15 jours et la transformation de l'exanthème, qui se colore en brun et desquame finement. La convalescence est longue

mais les complications rares (pulmonaires, cardiaques ou rénales).

La forme chez l'enfant, est un peu particulière par l'importance de l'atteinte lymphoïde qui entraîne la formation d'adénopathies douloureuses et d'une grosse rate. Mais l'évolution est toujours bénigne.

4* La fièvre Q, dont l'agent est *R. burneti*, débute après une incubation de 20 jours en moyenne, par un syndrome grippal fait de fièvre, céphalée, frissons et courbatures.

La période d'état associe :

- la fièvre élevée avec une dissociation progressive du pouls.

- les signes nerveux sont assez nets bien qu'il n'y ait pas de tumeurs, la céphalée est intense, les douleurs sont diffuses auxquelles s'ajoutent souvent l'insomnie, la photophobie et même une note délirante.

- les signes pulmonaires sont l'originalité de la maladie. Ils sont très fréquents. Les douleurs thoraciques d'intensité variable, la toux, les expectorations muqueuses puis purulentes et même hémoptoïques, contrastent avec les signes d'auscultation discrets. L'examen radiologique montre des images de condensation peu denses, floues, non homogènes, sans topographie lobaire. Ces images persistent quelques semaines et s'effacent sans laisser de trace.

L'évolution se fait vers la guérison en 1 à 3 semaines. La convalescence est assez longue. Les complications sont rares.

5* Les néo-rickettsioses ont des manifestations cliniques très variées et la description en est difficile : fièvre exanthématique avec éruption morbilliforme ou nodosités plus ou moins érythémateuses, méningite à liquide clair (avec réaction cellulaire panachée et hyperalbuminorachie modérée) et même ménigo-encéphalite conduisant au coma grave, péricardite aiguë, insuffisance cardiaque primitive, artérite, atteintes oculaires ou rénales, ictère etc...

Quelle que soit la symptomatologie dominante, l'examen découvre habituellement une dissociation du pouls, parfois une splénomégalie et souvent une leucopénie avec mononucléose.

L'évolution est le plus souvent spontanément favorable en huit ou quinze jours, plus rapide sous l'action du traitement. Les rechutes semblent fréquentes, les complications rares mais sévères.

II- CIRCONSTANCES CLINIQUES ACTUELLES AU COURS DESQUELLES UNE =====

RICKETTSIOSE PEUT ETRE EVOQUEE. =====

En fait, c'est toute la pathologie qui peut être concernée. Cependant tous les syndromes ne sont pas rencontrés à une fréquence égale. Nous tenterons de dégager une hiérarchie en confrontant différents résultats relevés dans la littérature et portant sur des séries (voir tableaux p. 16 et p. 17).

1* Manifestations pulmonaires

Ce sont, semble-t-il, les manifestations les plus fréquentes. La fièvre Q est classiquement la grande responsable. Les travaux récents semblent, par contre, remettre en cause cette notion, du moins dans nos régions. En particulier, dans la région normande, sur 30 pleuropneumopathies accompagnées d'une sérologie rickettsienne positive, 12 le sont pour R. mooseri contre 4 seulement pour R. burneti (230). D'autre part, il est probable que de nombreuses pleuro-pneumopathies authentiquement rickettsiennes sont étiquetées "pneumopathies virales". Leur sensibilité aux antibiotiques devrait faire bénéficier ces pneumopathies rickettsiennes d'une recherche systématique des agglutinines sériques.

2* Manifestations cardiovasculaires

Elles ont une bonne place dans toutes les statistiques. L'évolution peut être aiguë (péricardite, phlébite), subaiguë (endocardite, thromboangéite oblitérante) ou chronique (artérite). En dehors des formes aiguës ou subaiguës, il semble difficile d'affirmer l'étiologie rickettsienne sur les résultats de la seule sérologie. En effet, quand la maladie chronique a atteint un degré cliniquement accessible, le taux sérique est bas.

3* Manifestations neurologiques

La forme la plus complète, et peut-être la plus évocatrice, est la miningo-encéphalo-myélite associée à une uvéite. Mais les formes dissociées atteignant un ou plusieurs

niveaux du nevrax sont les plus fréquentes. L'atteinte du système périphérique réalise une polyradiculonévrite. Quoiqu'il en soit, ces manifestations neurologiques apparaissent toujours comme des maladies primitives, car le classique tuphos est rarissime sous nos climats.

4* Manifestations oculaires

Le rôle des rickettsies dans les troubles oculaires est de plus en plus affirmé. Toutes les tuniques de l'oeil peuvent être atteintes. Les uvéites peuvent être isolées ou associées aux manifestations neurologiques. Il peut s'agir également d'atteinte de la cornée (conjonctivite), du cristallin (cataracte), de la rétine, du nerf optique etc... Mais le plus souvent la maladie évolue sur le mode chronique.

5* Manifestations gynécologiques

JAHIER résume (214) ces manifestations en deux tableaux cliniques, l'exocervicite plus ou moins récidivant d'aspect banal et la pelvipéritonite plus grave. L'une et l'autre de ces deux manifestations ont pour conséquence les accidents gravidiques évoqués ci-après et peut-être la stérilité.

6* Troubles de la reproduction

Ceux-ci vont de la mort in utéro à l'accouchement prématuré en passant par les malformations foetales (13). Le problème n'est soulevé que rétrospectivement après un ou plusieurs de ces troubles inexpliqués. On se trouve nécessairement à une phase tardive de l'atteinte infectieuse. Récemment a été démontrée la possibilité de transmission des rickettsies entre les partenaires au cours de la fécondation. Il est donc indispensable, dans le cas de troubles de la reproduction chez une femme, d'entreprendre une étude parallèle chez le procréateur (139).

7* Manifestations dermatologiques

Les exanthèmes sont classiques et le plus souvent

fébriles. Cependant, il faut mentionner les lésions cutanées sans fièvre, signalées par GIROUD en 1966, qui peuvent être des exanthèmes mais aussi des capillarites purpuriques ou nécrotiques, des érythèmes circinés ou annulaires.

8* Autres manifestations

Elles sont innombrables. Les rickettsies sont mentionnées dans l'étiologie de nombreux chapitres de la pathologie : gastro-entérologie, rhumatologie (112) pédiatrie (282) etc...

TRAVAUX DE P. GIROUD (138)

	Nombre de sérums examinés	Nombre de sérums positifs
Syndromes vasculaires	1 592	326
Lésions myocardiques	296	65
Péricardites	855	214
Syndromes oculaires	3 787	1 013
Syndromes neurologiques	170	39
Troubles de la gestation	1 096	253
Lésions cutanées sans fièvre	432	91

TRAVAUX DE Mme TAILLEFER (307) REGION DE LYON - RESULTATS SEROLOGIQUES
SUR 10 000 REACTIONS

Pathologie	enfants		adultes	
	cas	%	Cas	%
Cardiovasculaire			1	1,66
Neurologie	11	36,36	18	30
Ophtalmologie	2	6,06	26	43
Exanthème fébrile	3	9,09	4	6,66
Dermatologie	2	6,06	5	8,33
Hépatite	1	3,03		
Néphrite			2	3,33
Pneumopathie	12	36,35	3	5
Forme fébrile	2	6,06	1	1,66
	33	100	60	100

N.B. Ce tableau ne concerne qu'une partie des cas à sérologie positive
(série des rickettsioses autochtones.)

	Nombre de cas étudiés	Nombre de cas positifs	Pourcentage de cas positifs
--	--------------------------	---------------------------	--------------------------------

TRAVAUX DE J. DEBEVER (85) - REGION DE NANCY - RESULTATS SUR 1500
REACTIONS

Appareil respiratoire	366	24	6,5 %
Appareil cardiovasculaire	256	17	6,3 %
Pathologie infectieuse	179	17	10 %
Ophtalmologie	118	6	5 %
Système nerveux	135	7	5 %
Appareil digestif	96	1	1 %
Sang-rate-ganglions	78	5	6,5 %
Dermatologie	61	3	5 %
Appareil urinaire	37	1	2,7 %
Affections malignes	33	1	3 %
Tuberculose	72	6	8 %
Divers	45	2	5 %
	1 476	90	6,1 %

TRAVAUX DE JM. SEIGNEURIN (297) - REGION DE GRENOBLE - RESULTATS APRES
UNE ETUDE DE 1500 SERUNS

Manifestations pulmonaires	294	49	18,5 %
Manifestations digestives	61	15	24,5 %
Manifestations nerveuses	76	18	23,6 %
Manifestations cardiovasculaires	49	9	18,3 %
Manifestations fébriles	68	13	19,1 %
Manifestations cutanées	12	4	33,3 %
Manifestations oculaires	33	4	12,1 %
Manifestations génitales	31	1	3,2 %
Maladies de système	12	4	33,3 %
	366	77	21 %

TRAVAUX DE L. BERROCHE (28) - C.T.R.A. - RESULTATS SUR 1500 MALADES
(rickettsioses exclusivement)

Appareil respiratoire	647	35	5,4 %
Syndrome infectieux	439	26	6 %
Appareil cardiovasculaire	177	16	9 %
Appareil de la vision	153	14	9 %
Système nerveux	93	10	10 %
Hématologie - divers	148	5	3,3 %
	1 657	106	6,3 %

Le tableau de la page 19 résume les notions classiques d'épidémiologie des rickettsioses. Aujourd'hui, ces notions doivent être complétées ou plus exactement nuancées.

En ce qui concerne le réservoir de virus, il est indispensable d'avoir à l'esprit qu'une rickettsiose est une anthroponose (le typhus exanthématique doit, lui-même, entrer dans ce cadre puisqu'il apparaît de plus en plus que l'animal est porteur de *R. prowaseki*). Ce qui caractérise, d'une manière générale, les zoonoses rickettsiennes, c'est le fait de la latence ou de l'inapparence chez l'animal (119). L'homme est un hôte occasionnel et facultatif pour les rickettsies et " en aucune façon indispensable à la continuité de leur espèce" (297). L'hygiène et l'utilisation large des antibiotiques ne favorisent d'ailleurs pas l'approche de l'homme par les rickettsies. Mais, les animaux constituent une immense réserve mal connue pendant longtemps. Ainsi, aujourd'hui, la tique semble devoir être considérée comme le principal réservoir des rickettsioses à tiques alors qu'on le situait habituellement chez les rongeurs ou le chien. En effet, la rickettsie se transmet de tique à tique par voie transovarienne sans affecter l'acarien qui joue le double rôle de réservoir de virus et de vecteur.

La répartition géographique a de moins en moins de support réel aujourd'hui, car, les voyages assurent un brassage rapide des populations. Il n'en est pas moins vrai que les conditions régionales particulières sont susceptibles d'assurer à telle ou telle rickettsie une prépondérance sur les autres espèces. Cet aspect explique la multiplication des études locales depuis une dizaine d'années et justifie l'enquête réalisée à CAEN.

EPIDEMIOLOGIE

Agent	R. prowaseki	R. mooseri	R. conori	R. burneti	NéoR.
Maladie	typhus exanthématique	typhus murin	fièvre boutonneuse	fièvre Q	Néo-rickettsioses
Vecteur	pou de corps	puce	tique	poussières ou tique parfois	tiques, poussières aliments (lait)
Mode de transmission	déjections du pou	déjections de la puce	morsure de tique	inhalation ingestion	ingestion (lait) morsure de tique
Réservoir de virus	Homme	rat et autres rongeurs	chiens et rongeurs sauvages	homme, mammifères, oiseaux, tiques	bétail (ovins, bovins chiens)
Répartition	cosmopolite	cosmopolite	Méditerranée Europe Afrique Moyen-Orient	cosmopolite	cosmopolite
Période D'activité	hiver	Eté	Eté	Printemps	hiver

E. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DES RICKETTSIOSES

Les rickettsioses sont des maladies infectieuses.
L'apport du laboratoire dans le diagnostic d'une infection
est schématiquement de deux ordres :

- recherche du germe responsable : c'est l'isolement et l'identification.

- mise en évidence des réactions de l'organisme agressé par le germe : c'est la recherche des anticorps, sériques ou tissulaires.

I - ISOLEMENT ET IDENTIFICATION

1 - les prélèvements

L'isolement se fait à partir des produits pathologiques susceptibles de contenir la rickettsie :

Le sang du malade est le plus accessible. La rickettsie s'y trouve dans les premiers jours de la maladie, au moment de l'état fébrile. Malheureusement, cette période est courte, et quand on pensera à une rickettsiose, après avoir éliminé d'autres affections, il sera trop tard.

Il faudra alors rechercher la rickettsie dans les urines, le lait, les expectorations, les produits d'avortement ou de délivrance. Si une intervention est faite, on pourra rechercher les germes au niveau des organes. Enfin, à l'extrême, l'autopsie permet un diagnostic post-mortem.

La recherche directe des germes doit être tentée surtout si l'on dispose de calques d'organes ou de coupes historiques. Dans ce dernier cas, il faudra examiner de préférence la paroi des vaisseaux, à la recherche des nodules de FRAENKEL.

2 - Les procédés d'isolements

Quoiqu'il en soit, les produits pathologiques devront être inoculés. Les milieux d'inoculation ne sont pas indifférents, puisque les rickettsies sont des parasites obligatoires.

Sont utilisables :

a/ L'animal

Le cobaye mâle, inoculé dans le péritoine avec 0,5 à 1 ml de produits suspects, fait une maladie fébrile en quelques jours. Les rickettsies peuvent être retrouvées au niveau de tous les organes et singulièrement dans la vaginale, en quantité variable selon le type rickettsien et la richesse de l'inoculum. Il est classique de décrire l'orchite provoquée par *R. mooseri* sous le nom de signe de NEILL-MOOSER. En fait, *R. prowaseki* et *R. conori* peuvent être également à l'origine d'une réaction semblable. Il suffit que l'inoculum initial soit riche.

Le rat inoculé par la même voie est plus sensible à R. prowaseki et devra être utilisé de préférence si l'on suspecte une souche épidémique.

La souris est intéressante, car elle permet de faire la différence entre R. prowaseki et R. mooseri. En effet, R. mooseri cultive bien dans le péritoine. Par contre, avec R. prowaseki, la souris insensible par voie intra-péritonéale, fait une pneumonie mortelle en quelques jours par inoculation intra-nasale ; les poumons très riches en rickettsies sont d'ailleurs utilisés pour la préparation des antigènes.

D'autres animaux sont encore sensibles. La Chèvre, le mouton, le chien, le lapin ne sont pas courants au laboratoire. Le mériion est intéressant, car il est très sensible.

Enfin, il faut parler du pou, de la puce et de la tique, vecteurs des rickettsies. Utilisé comme moyen de diagnostic, ils constituent le xeno-diagnostic qui consiste à faire piquer un suspect soupçonné malade par l'un de ces vecteurs sains, en fonction de l'orientation clinique. Au bout de quelques jours, les rickettsies seront recherchées par écrasement.

Retenons de cette liste le cobaye et la souris qui sont des animaux de laboratoire courants. (voir tableau p.26).

b/ L'oeuf incubé d'une semaine doit être inoculé par voie intra-vitelline. Il sera plus spécialement utilisé pour isoler R. burneti et les néo-rickettsies.

c/ Les cultures cellulaires, qu'il s'agisse de cellules souches (type K.B.) ou de première explantation (type rein de singe) peuvent être utilisées. Cependant, il faut avoir à l'esprit la grande sensibilité des rickettsies aux antibiotiques. Or, manipuler des cultures cellulaires sans la protection des antibiotiques rend la technique délicate et difficilement utilisable de manière courante.

3 - La morphologie

La rickettsie isolée, il faut la reconnaître et l'identifier. Pour y parvenir, on réalise des frottis de ces isoléments que l'on colore : - 22 -

- les rickettsies ne prennent pas, ou très mal, le GRAM .
- la coloration de MAY GRUNWALD GIEMSA donne une teinte bleue au germe.
- les colorations spéciales de STAMP ou de MACCHIAVELLO font apparaître les rickettsies en rouge sur fond bleu.

Quelle que soit la coloration, les rickettsies sont très polymorphes, allant des grandes formes allongées de plusieurs microns jusqu'aux éléments punctiformes. Les éléments moyens, de l'ordre du micron, sont bacilliformes. Classiquement :

- R. prowaseki est la plus grande et la plus polymorphe.
- R. conori est la plus trapue.
- R. burneti est la plus petite.
- R. mooseri, quant à elle, ressemble à R. prowaseki, mais, sa taille est inférieure.
- Les néo-rickettsies sont punctiformes.

Le rapport des rickettsies avec les cellules devra être considéré. En effet, nous savons que ces germes sont des parasites obligatoires. On ne s'étonnera pas de les retrouver à l'intérieur des cellules, soit dans le cytoplasme, isolés ou groupés en masse homogène ou granuleuse, soit à l'intérieur du noyau. Dans le cas particulier de R. conori, c'est un caractère différentiel important. (intra-nucléaire)

La mise en évidence des éléments décrits ci-dessus, et leur rapport avec les cellules, est un temps d'orientation. Il ne faut pas en attendre plus.

Mais cette orientation doit permettre d'envisager le deuxième temps qui est celui de la confirmation et du diagnostic différentiel, au terme duquel on sera en droit d'affirmer le nom de l'espèce bactérienne en cause. Pour aboutir à un tel résultat, il faudra mettre en oeuvre simultanément :

- des réinoculations à l'animal ou à l'oeuf embryonné, choisis en fonction des éléments d'orientation.
- des méthodes immunologiques qui permettront de typer la rickettsie isolée, et de rechercher dans le sérum de l'animal inoculé la présence d'anticorps agglutinants.

4 - la conduite pratique

En pratique, le schéma d'isolement et d'identification sera le suivant (FOLIGUET)

Le produit sera injecté simultanément :

- * à deux cobayes mâles, par voie intra-péritonéale.
- * à deux lots de souris :
 - l'un, par voie intra-péritonéale,
 - l'autre, par voie nasale.
- * à une série de 6 à 8 oeufs de poule embryonnés, dans la cavité vitelline.
- * éventuellement, à une série de tubes de cultures de tissus.

Après incubation :

* Les cobayes font une maladie fébrile : l'un sera autopsié pour rechercher les rickettsies (frottis), l'autre sera utilisé pour une étude sérologique (ponction cardiaque au début de la maladie fébrile, puis après 10 jours).

* Les cobayes restent apparemment sains : on fera des passages en série dans le but d'adapter la souche éventuelle.

* Les souris sont sacrifiées pour pouvoir réaliser des frottis (exsudat péritonéal, rate et poumons).

* Les oeufs seront ouverts dès que l'embryon s'immobilisera. On prélèvera la membrane vitelline pour faire des frottis.

* Les cultures cellulaires seront observées régulièrement et colorées au MACCHIAVELLO, dès que l'on constate un effet cytopathique.

L'isolement et l'identification bactériologiques apparaissent donc comme une méthode longue et spécialisée. Elle présente des impératifs souvent difficiles à obtenir : examen préalable soigneux des animaux d'expérience afin d'éliminer toute cause de réaction non spécifique, dosage de la quantité de produits pathologiques à injecter, précocité des prélève-

ments pour être dans la phase bactériémique et de telle sorte que le malade n'ait pas eu le temps de fabriquer des anticorps neutralisants.

Pour toutes ces raisons, isoler et identifier une rickettsie n'est pas du domaine courant, et c'est pourquoi les examens sérologiques sont généralement demandés d'emblée. Mais, pour reprendre les termes de J. DEBEVER, à la certitude se substitue une "certitude très approchée" (85). Il conviendra donc, dans ce dernier cas, de rassembler un faisceau de présomptions et de discuter avant d'affirmer un diagnostic. Après bien des auteurs et avec le Professeur P. GIROUD, nous insisterons sur le fait qu'un résultat sérologique positif, isolé de toute cinétique ou de tout contexte, ne doit jamais autoriser à conclure que ce sujet vient de faire une rickettsiose.

Il n'en est pas moins vrai que ces examens sont précieux et qu'il serait souhaitable de les voir largement utilisés.

ANIMAUX SENSIBLES
d'après P. GIROUD
et d'après P. MELNOTTE

	Cobaye mâle par voie péritonéale	Souris par voie péritonéale du nasale	
R. prowaseki	Incubation longue (8 j) Courbe thermique (8 j) Pas de vaginalite (+ si forte dose) R. rares	Maladie inapparente (exaltation de virulence)	culture pulmo- naire massive mort en 4 j
R. mooseri	Incubation courte (4 j) courbe thermique (6 j) Vaginalite R. nombreuses	Culture péritonéale massive mort	culture pulmo- naire massive mort en 4 j
R. conori	Incubation 3 j courbe thermique (3 j) Maladie transitoire Vaginalite éphémère	Culture faible rate peu augmentée	culture massive après plusieurs passages mort en 4 j
R. burneti	Incubation 3 j courbe thermique (5 j) jamais vaginalite Splénomégalie +++ Adhérences périto- néales	mort en 7 j R. abondantes surtout rate, foie et péritoine. Splénomégalie+++	mort R. surtout au niveau de la rate
Néo-ricket- tsie	Signes variables Pas de vaginalite	culture massive	culture massive

1 - Les méthodes utilisées

L'étude immunologique s'enrichit toujours de nouvelles techniques. La réaction de micro-agglutination mise au point par le Professeur P. GIROUD, reste cependant, par sa simplicité d'exécution et sa valeur, l'une des toutes premières pour le diagnostic courant.

Notre propos n'est pas de détailler ici la technique proprement dite, mais de passer en revue les méthodes offertes aujourd'hui, en expliquant leur principe et leurs valeurs, pour les comparer dans un dernier temps.

a/ La première réaction utilisée fut celle de WEIL et FELIX (311). Il s'agit d'une para-agglutination utilisant l'existence d'une communauté antigénique découverte fortuitement entre les proteus OX.19, OX.2 et OX.K, et les rickettsies. Bien qu'ayant rendu de très grands services à une époque où les moyens n'étaient pas aussi nombreux qu'aujourd'hui, la réaction de WEIL et FELIX est aujourd'hui, tombée en désuétude. Nous n'en parlerons donc plus.

b/ La micro-agglutination sur lame, mise au point en 1942 par P. GIROUD, reste, en revanche, toujours d'actualité. Elle est utilisable pour toutes les souches rencontrées habituellement en FRANCE. Son principe consiste à mettre en présence sur une lame une goutte d'une suspension de rickettsies et une goutte de sérum convenablement dilué. On laisse incuber 18 heures à la température du laboratoire et en atmosphère humide pour éviter la dessiccation. Au bout de ce délai, on sèche le mélange et on colore au MAY-GRUNWALD-GIEMSA. La préparation est examinée au microscope, d'abord au faible grossissement puis à l'immersion. La réaction est négative quand les particules rickettsiennes sont régulièrement dispersées dans le champ. La réaction est positive quand le sérum est agglutinant, c'est-à-dire que l'on observe des amas de rickettsies plus ou moins importants. Il a été établi une dilution minimale du sérum étudié, au-dessous de laquelle une agglutination n'a aucune signification. Cette dilution minimale, ou dilution limite, ou encore taux spécifique est variable selon la souche rickettsienne :

1/320	pour R. prowaseki
1/160	pour R. mooseri
1/160	pour R. conori
1/20	pour R. burneti
1/20	pour néo-rickettsie (souche Q.18).

Dans un premier temps, le sérum est testé vis-à-vis de ces cinq souches. Si l'on observe une agglutination pour une ou plusieurs de ces souches à la dilution limite, la réaction est refaite vis-à-vis de cette ou ces souches, avec le sérum en dilution croissante de 2 en 2 à partir de la dilution limite. Le taux de positivité du sérum correspond à la plus forte dilution qui provoque encore une agglutination.

c/ La réaction de fixation du complément est applicable à la sérologie rickettsienne. C'est une méthode recommandée par l'O.M.S. et très utilisée dans les pays anglo-saxons. Employée en macro ou micro-méthode, c'est le plus souvent la technique de KOLMER à froid qui est utilisée. Comme pour la micro-agglutination, le premier temps est qualitatif et s'il est positif, on réalise la réaction quantitativement pour rechercher la plus forte dilution positive.

Une remarque doit être faite à propos des antigènes. Ceux-ci, en effet, sont préparés, soit sur un poumon de souris, soit sur oeuf. Cette préparation peut-être responsable d'une positivité faible et transitoire dans toute pneumopathie aiguë si l'antigène a été préparé sur poumon, mais surtout chez les sujets sensibilisés à l'oeuf si l'antigène est vitellin.

d/ La réaction d'immuno-fluorescence est une méthode intéressante. La technique indirecte, dite en "sandwich" est la plus utilisée. Sa réalisation ne comporte pas de particularité et comme précédemment, se fait en deux temps : qualitatif puis quantitatif pour les sérums positifs.

e/ Les autres réactions ne sont pas d'utilisation courante :

- la réaction d'agglutination-resuspension n'a été employée que pour R. burneti.
- la réaction d'héماغglutination en tube ou sur

lame est utilisée pour R. prowaseki, R. mooseri et R. conori. Elle est surtout utilisée dans les pays de l'Est.

- Le test aux radio-isotopes, très sensible et très spécifique, est du domaine de la recherche.

f/ les réactions permettant un diagnostic rétrospectif sont au nombre de deux :

- le test de neutralisation utilise la propriété virulente des rickettsies vivantes qui, injectées dans la peau du lapin, provoquant une réaction locale nodulaire, et parfois même, nécrotique. Le mélange préalable de ces rickettsies avec un sérum contenant des anticorps assure une neutralisation et donc l'absence de réaction signe la positivité du sérum.

- la réaction d'allergie se recherche en injectant dans le derme 0,1 ml d'une dilution convenable d'un antigène rickettsien. La réponse se lit en 24 à 48 heures et est considérée comme positive quand apparaît une papule érythémateuse légèrement sensible. Il faut, bien entendu, interpréter cette réponse par rapport au témoin. Cette réaction n'est pas dénuée de danger, car on peut observer des nécroses et des réactions focales parfois importantes si l'antigène injecté n'est pas préalablement titré. Par contre, son avantage réside dans le fait que c'est un test épidémiologique capable par ailleurs de réactiver une réaction sérologique.

Ainsi donc, le laboratoire dispose de multiples moyens pour le diagnostic des rickettsioses. Mais ces moyens sont de valeur et de facilité inégales.

Si l'isolement de la souche est encore la meilleure méthode, sa réalisation est longue et difficile.

Les réactions sérologiques essaient de tourner cette difficulté. Trois d'entre elles sont accessibles au laboratoire de diagnostic ; la micro-agglutination, la fixation du complément, l'immuno-fluorescence, auxquelles peut-être adjoint le test de neutralisation qui est intéressant uniquement dans la recherche d'un diagnostic rétrospectif.

2 - INTERPRETATION DES RESULTATS

Un sérum positif n'a pas de signification en soi. Sa décou-

verte implique la demande d'un autre examen différé d'au moins 10 ou 15 jours. Un troisième examen après guérison clinique est souhaitable. La mise en évidence de l'élévation, puis de la décroissance du taux des agglutinines sériques donne toute sa valeur à la sérologie et plus particulièrement à la micro-agglutination. La régression clinique et sérologique sous traitement approprié est encore un argument supplémentaire. Nous résumons ces notions par la courbe de la p. 33

Cette façon simple d'envisager le problème reste cependant schématique, car la présence d'anticorps anti-rickettsiens peut être conditionnée par différents facteurs qu'il importe de connaître pour interpréter correctement la courbe des anticorps.

a/ Les coagglutinines

Très fréquentes entre R. prowaseki et R. mooseri ;
Fréquentes entre R. conori et les précédents ;
Absentes avec R. burneti.

GIROUD et JADIN attribuent ces coagglutinations à " des phases non spécifiques pendant lesquelles le diagnostic est impossible, mais qui sont toujours précédées ou suivies de phases spécifiques". Et GIROUD pense qu'il existe " des souches intermédiaires, probablement aussi nombreuses que celles que l'on met en évidence pour les bactéries". Il n'y a pas un type bien caractéristique pour chaque rickettsie, mais des souches-types et tous les intermédiaires plus ou moins différents de la souche-type dont elle dérive.

Quoiqu'il en soit, et malgré ces coagglutinations, on peut conclure en poussant les dilutions. La rickettsie qui est agglutinée pour la dilution la plus éloignée de la dilution limite, peut alors être tenue légitimement pour responsable de l'infection présente.

b/ Les vaccinations et revaccinations

Le vaccin de DURAND-GIROUD fut utilisé sur une grande échelle au moment de la guerre d'ALGERIE. En particulier au moment où les jeunes soldats ayant séjourné en A.F.N. reçurent des antigènes murin et épidémique tués. Il reste encore courant dans les pays d'endémie. Or FOLIGUET précise que "ces agglutinines peuvent persister six mois et même un an après la vaccination

ou le rappel à des taux égaux ou supérieurs aux limites admises. Les variations des agglutinines sont assez capricieuses, une infection intercurrente peut notamment élever passagèrement ce taux résiduel. Une intra-dermoréaction agit comme une injection de rappel et permet de mettre en évidence des anticorps passés inaperçus lors d'examens sérologiques après un essai thérapeutique "(P. GIROUD).

c/ Les antibiotiques et les corticoïdes

Aux doses thérapeutiques, les antibiotiques administrés précocement freinent la formation des anticorps et ceux-ci peuvent ne pas apparaître ou apparaissent plus tardivement.

Par contre, d'après P. GIROUD (140) une petite dose d'antibiotique peut réactiver la sérologie.

Les corticoïdes empêchent la formation d'anticorps spécifiques et peuvent effacer une cicatrice sérologique.

d/ Le mode évolutif de la maladie

Si la maladie évolue sur un mode aigu, la quantité d'anticorps présents dans le sérum varie en fonction du temps selon la courbe de la p. 33

Dans le cas d'une maladie chronique il ne faut pas s'attendre à une telle évolution des anticorps qui resteront à un taux relativement stable. Ils peuvent subir des ascensions témoins d'une poussée de la maladie, ou même d'une maladie intercurrente.

" S'il s'agit d'une maladie mortelle, les anticorps peuvent manquer ajoute P. GIROUD dans sa préface à l'article de DEBEVER et al. (86)

e/ Le type d'anticorps mis en évidence

" Il y a toujours intérêt à pratiquer au moins deux réactions.", rappelle M. CAPPONI dans son cours (68).

La micro-agglutination et l'immunofluorescence évoluent parallèlement, peut-être plus précocement mais à des taux plus bas pour l'immunofluorescence, tout au moins en ce qui concerne

La fixation du complément n'est pas très sensible et les anticorps que cette réaction révèle sont plus éphémères que ceux des réactions précédentes.

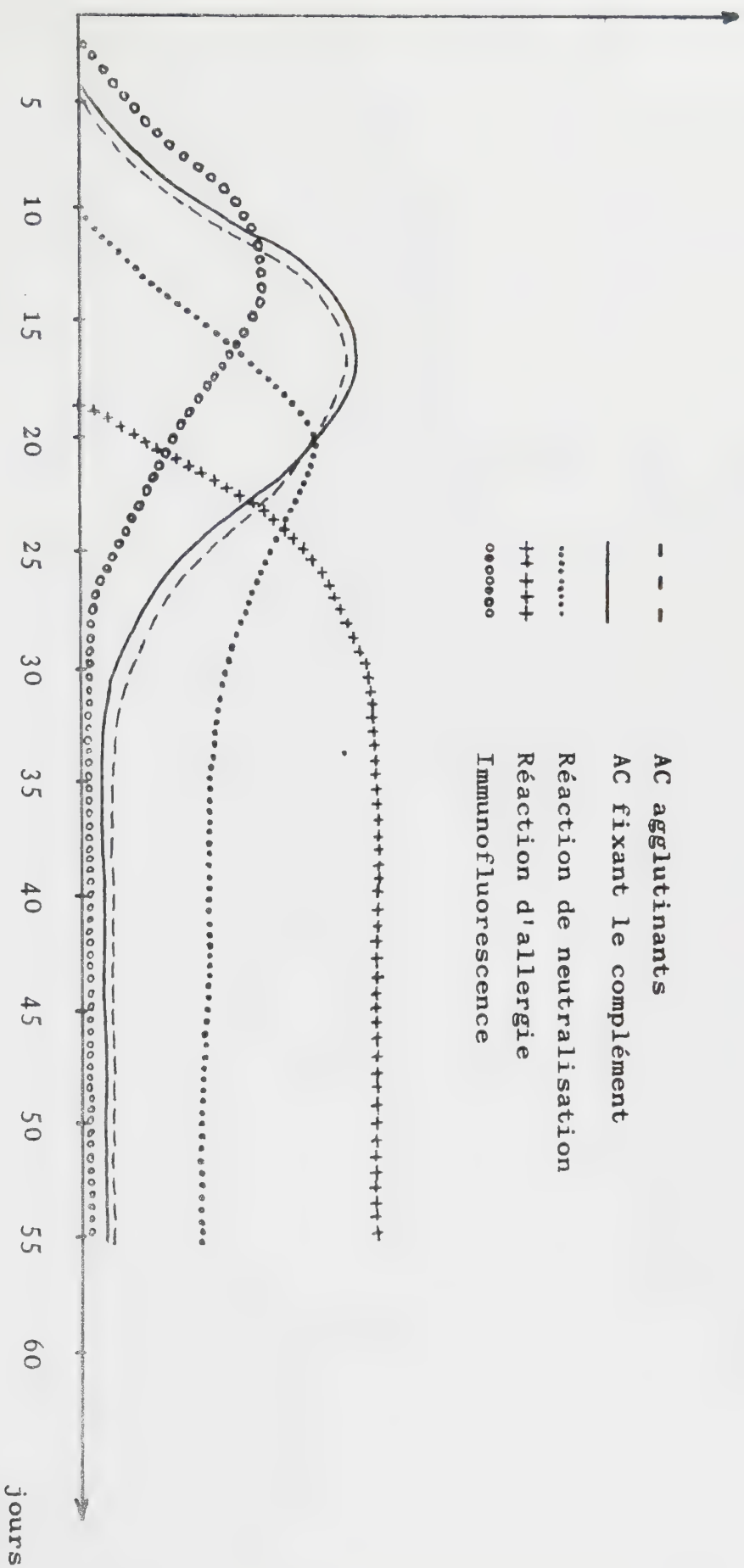
Les anticorps neutralisants sont, eux, d'apparition tardive et persistent plus longtemps. Ils sont donc intéressants dans le diagnostic rétrospectif.

f/ La conservation du sérum

Le vieillissement altère les anticorps du sérum et l'on peut observer une baisse considérable du taux, même si les sérums sont conservés congelés.

Compte tenu des remarques précédentes, il reste que la micro-agglutination apporte au diagnostic des rickettsioses (ou des néo-rickettsioses) la "certitude très approchée" qu'on est en droit d'attendre d'une réaction sérologique (86).

Couplée à la réaction d'immunofluorescence ou à celle de fixation du complément, elle assure une meilleure garantie. On devra donc en cas de résultat douteux en micro-agglutination, répéter les examens et (ou) les associer. Mais, si l'on ne peut pratiquer qu'un examen, c'est la micro-agglutination qu'il faudra choisir de préférence.



COURBES DES ANTICORPS (d'après P. GIROUD et M. CAPPONI).
 Au cours des infections latentes évoluant à bas bruit, les anticorps au lieu de disparaître persistent.

C H A P I T R E 2

E T U D E D E S R I C K E T T S I O S E S

A C A E N

A - OBSERVATIONS CLINIQUES

=====

Nous avons réuni, dans les pages suivantes, quelques observations.* Toutes ne sont pas des rickettsioses indiscutables.

L'objet de ce chapitre est de montrer que, s'il est parfois possible d'affirmer l'étiologie rickettsienne avec l'aide du laboratoire, bien souvent, au contraire, et en dépit d'une sérologie positive, on se doit d'être prudent dans la conclusion.

Les rickettsioses, en effet, sont affaires de cas particuliers. Chaque cas demande une discussion dans laquelle tous les éléments cliniques et paracliniques n'ont de signification que dans le contexte personnel du malade ; " qui n'est l'égal d'aucun autre " dit J.M. SEIGNEURIN.

* Les observations dont il est fait état proviennent des services de MM. les Professeurs FOUCAULT, GUIHARD, LEMENAGER, LEVY, OLIVIER, VALLA, VILLEY et de Mr. le Docteur AUBRION, auxquels j'adresse tous mes remerciements.

RESUME DES OBSERVATIONS

Clinique

Sérologie

Opacité pulmonaire diffuse - fièvre

R. mooseri

Syndrome grippal - pleurésie

R. conori

Syndrome méningé fébrile - hépatomégalie
transitoire - pneumopathie - hématurie

R. conori

Pneumopathie fébrile - phlébite

R. prowaseki

Pleuropéricardite - éosinophilie sanguine

R. mooseri

Péricardite aïgue

R. conori

Péricardite aïgue - éruption - fièvre

Syndrome de Guillain Barré

R. conori

Péricardite à rechutes

R. conori

Cardio-myopathie

R. conori

Cardio-myopathie

R. mooseri

Cardio-myopathie

R. mooseri

Artérite

R. mooseri

Avortements à répétition

R. conori

Crise convulsive - éruption fébrile

R. conori

bis Fièvre éruptive - crise convulsive

R. conori

ter Fièvre éruptive

R. conori

Fièvre éruptive - algies

R. conori

Fièvre prolongée - discrète éruption -
arthralgies etc..

R. conori

Pneumothorax - rickettsiose secondaire

R. prowaseki

OBSERVATION N° 1

LEC... Maurice, 44 ans, Boiseur

Le début est aigu un mois avant l'admission avec un état fébrile dépassant 38° chez un asthmatique, ancien mineur. Ceci explique la prédominance de la dyspnée accompagnée de toux et d'une expectoration banale.

A l'auscultation, sibilances diffuses.

La radiographie pulmonaire révèle une opacité floue unilatérale gauche de la base avec comblement du cul de sac costo-diaphragmatique.

La ponction reste blanche à ce niveau.

La bronchoscopie révèle une très discrète sténose inflammatoire de la bronche lobaire inférieure gauche.

E.C.G. : normal

Sérologie :

- le 16.3.1970 R. mooseri + 1/2560è
- le 23.4.1970 R. mooseri + 1/1280è

Numération Formule sanguine :

- G.R. 4.300 000
- G.B. 5 300
- Polyneutro 67 %

L'évolution est spontanément favorable en deux mois.

OBSERVATION N° 2

LEM... Anne, 24 ans, étudiante, CAEN

C'est brutalement que s'installe, chez cette malade, un état grippal avec toux et fièvre à 39° pendant une semaine. Il n'y a aucun signe fonctionnel respiratoire, mais une légère asthénie.

L'auscultation révèle la présence de frottements pleuraux et de quelques rales sous-crépitaux ; Une ponction exploratrice de la plèvre est tentée, mais sera négative.

En outre, la radiographie pulmonaire montre une opacité dense cardio-phrénique droite et un épaissement scissural plus opaque sur le profil.

L'E.C.G. et la N.F.S. sont normaux.

Le 4.2.69, le sérum de cette malade agglutine R. conori à la dilution de 1/640 et seulement à 1/160, quelques jours plus tard.

Les signes cliniques disparaissent en huit jours, les opacités pleurale et scissurale en 15 jours sous TERRAMYCINE à raison de 1 g 50 par jour.

En conclusion : pleurésie droite à R. conori évoluant rapidement vers la guérison sous traitement.

OBSERVATION N° 3

LEJ... Patrick, 9 ans

Cet enfant entre à l'hôpital le 4.11.69 pour des douleurs abdominales qui ont fait découvrir une importante hépatomégalie. La veille, le petit malade s'était agité et avait vomi ; pendant la nuit, les parents avaient noté l'apparition d'un purpura pétéchial périoculaire et des pommettes, d'un léger oedème des paupières et d'une hémorragie conjonctivale gauche. Il n'a pas de fièvre, mais se plaint de céphalée.

On ne relève aucun antécédent familial particulier, mais on retient la notion d'un ictère contracté il y a un an, qui serait d'origine virale et qui aurait guéri sans problème après trois semaines de repos.

L'examen retrouve l'hémorragie conjonctivale gauche, les pétéchies des pommettes, l'hépatomégalie qui atteint l'ombilic en bas et dépasse la ligne mamelonnaire en haut. Ce foie est douloureux seulement à la palpation et il n'y a pas de reflux hépatojugulaire. Le reste de l'examen est négatif, mis à part une légère élévation de la T.A. à 13-9 et l'existence d'adénopathies cervicales, axillaires et inguinales.

Le 5.11.69, c'est-à-dire le lendemain de l'entrée à l'hôpital, on a la surprise de constater une régression de l'hépatomégalie qui est devenue pratiquement indolore par ailleurs.

Le 6.11.69, la N.F.S. montre 11 500 G.B. dont 91 % de neutrophiles et pas d'éosinophiles. La V.S. est accélérée : 60-92 pour les deux premières heures, le myélogramme est normal, la scintigraphie hépatique est normale. La radiographie pulmonaire montre un aspect réticulé parahilaire et bilatéral. On élimine une affection maligne, une affection cardiaque.

Le 7.11.69, l'enfant se plaint dans la soirée de sa gorge et de céphalée, la température s'élève à 39°3. A l'examen, la gorge est rouge et il existe un syndrome méningé avec une nuque raide et un signe de Kernig. Une ponction lombaire sera pratiquée, qui ramènera un liquide jaune pâle légèrement trouble, qui contiendra 10 lymphocytes.

Un sérodiagnostic de la Toxoplasmose est demandé, il sera négatif.

Le Paul et Bunnell négatif, élimine une mononucléose infectieuse (ainsi que la N.F.S.)

Le sérodiagnostic de Martin et Petit sera également négatif, tout comme la recherche de leptospires dans les urines.

Seul le sérodiagnostic des rickettsioses sera positif à R. conori à 1/640.

Le 10.11.69, le syndrome méningé a regressé, mais on est frappé par l'aspect foncé des urines, qui contiennent de nombreuses hématies, au taux de 137 000 hématies/minute. L'urée sanguine est normale. Une urographie intraveineuse est pratiquée le 12.11.69 sur laquelle les calices et bassinets sont peu visibles, surtout à droite.

Le traitement commencé le 7 par une perfusion de pénicilline est remplacé le 10 par une administration de chloramphénicol qui sera poursuivi pendant 10 jours après le retour du sérodiagnostic positif pour R. conori.

Le 17.11.69, la V.S. est à 108-120, les hématies/minute encore à 29 000, le sérodiagnostif des rickettsioses toujours positif au même taux pour R. conori. Une radiographie pulmonaire montre la disparition des opacités pulmonaires parahilaires observées à l'entrée. Le traitement est arrêté.

C'est à ce moment qu'on apprend que la soeur de l'enfant fait une glomérulo néphrite hématurique.

Le 21.11.69, l'enfant va bien, il n'y a plus d'hépatomégalie ; seules persistent une asthénie et les adénopathies découvertes à l'entrée. Une nouvelle N.F.S. ne contient plus que 6 000 G.B.

En conclusion, il s'agit d'un tableau clinique complexe et déroutant, dans lequel se succèdent :

- Une hépatomégalie spontanément régressive
- Un syndrome méningé fébrile également régressif
- Un aspect radiologique de pneumopathie hilifuge, et enfin
- Une hématurie

Avec pour seul élément étiologique positif la sérologie rickettsienne pour R. conori sans montée des anticorps, ce qui ne permet pas de conclure définitivement.

OBSERVATION N° 4

MAR. . Nathalie, 61 ans, femme de ménage, CAEN

Est hospitalisée le 7.3.70, car après un épisode bronchitique fébrile apparaît une phlébite de la jambe gauche.

Les antécédents de cette femme se résument à des bronchites tous les hivers et à une légère dyspnée d'effort.

A l'entrée, l'attention est attirée par le mauvais état général de cette malade, maigre, pâle et fatiguée. On constate que sa température atteint 38° qu'il existe une phlébite gauche, que les bruits du coeur sont normaux sans bruit surajoutés (pouls 100 et tension artérielle 13-6), enfin, qu'il existe des rales sibilants dans les deux champs pulmonaires.

Un traitement anticoagulant (héparine relayé par antivitamine K) est associé à une antibiothérapie (Pénicilline-Colimycine) et à la phénylbutazone, tandis qu'un bilan biologique et radiologique est entrepris.

Le 16.3.70, la radiographie pulmonaire révèle une condensation lobaire supérieure droite, peu dense, peu homogène, dont le maximum apical est précisé par les coupes tomographiques le 24.3.70.

N. F. S.	1e 10.3.70	28.4.70
G. R.	4 200 000	4 000 000
G. B.	18 400	4 200
Neutro.	87 %	76 %
Eosino.	1	4
Lympho.	9	16
Baso.	0	0
Mono.	3	4

V.S. accélérée.

Urée et glycémie normales.

E.C.B. des crachats flore banale, par de B.K.

E.C.B. des urines : urines stériles.

Le 23.3.70 enfin la micro-agglutination est positive à 1/2600 pour R. prowaseki.

On fait alors préciser à la malade qu'elle n'a fait aucun séjour à l'étranger et on constate qu'elle n'avait pas de phtiriose. Enfin, on modifie le traitement en remplaçant la pénicilline et la colimycine par la tétracycline.

L'évolution ne sera que lentement favorable :

La phlébite ne régressera que difficilement et il persistera un oedème séquellaire.

Le syndrome pulmonaire s'améliorera rapidement sur le plan clinique, mais la radiographie du 31.3.70 notera la persistance de l'image arrondie sous-claviculaire droite tandis que le parenchyme se nettoie. Le 16.4.70 la condensation est inchangée tandis que les champs pulmonaires sont nettoyés.

La décroissance du taux sérique d'agglutination pour R. Prowaseki sera lente.

Le 23.3.70	1/2560
Le 31.3.70	1/2560
Le 1.4.70	1/1280
Le 23.4.70	1/640
Le 25.4.70	1/640

En résumé, il s'agit très certainement d'une infection à R. Prowaseki associant une phlébite à une pneumopathie.

QUI.. Emile, 46 ans, Cultivateur à PLACY 14

Sans aucun antécédent notable, ce malade présente depuis 4 mois un ensemble de malaises digestifs fait d'embarras gastriques et de vomissements accompagnés d'une asthénie croissante.

Un syndrome oedémateux et une hépatalgie font entreprendre à domicile un traitement à base de diurétique et de tonicardiaque puis imposent l'hospitalisation au bout d'une semaine.

A l'entrée, le 24.8.70, on constate un bon état général et une absence de fièvre.

Par contre le foie douloureux est discrètement débordant, il existe un épanchement pleural bilatéral et l'auscultation cardiaque permet d'entendre un frottement péricardique, mais le rythme est régulier et il n'y a pas de souffle.

N.S.F. le 28.8 11 900 G.B. avec 39 % éosinophile.

E.C.G. le 28.8 pas de microvoltage mais troubles diffus de la repolarisation très évocateurs d'une péricardite.

Radioscopie : gros coeur", en carafe" et peu battant ; l'examen étant pratiqué après ponction pleurale, on ne voit pas d'épanchement à la scopie.

L'examen du liquide pleural du 28.8 montre peu d'hématies mais, d'innombrables leucocytes avec 15 % d'éosinophiles, 52 % de lymphocytes 3 % de neutrophiles, 16 % de cellules épithéliales et 14 % de cellules vacuolaires. Il y a 72 g d'albumine par litre et le Rivalta est ++.

Enfin un séro-diagnostic des rickettsies revient positif à 1/640^e vis-à-vis de R. mooseri.

En résumé, il s'agit d'une pleuro-péricardite aiguë accompagnée d'une hyperéosinophilie sanguine. A ce stade le diagnostic n'est pas bien assuré ; aussi une recherche parasitaire est entreprise avec un examen de selles qui est négatif (quelques trichocéphales) et un séro-diagnostic d'échinococcose également négatif.

Cependant un deuxième séro-diagnostic des rickettsies est demandé le 9.9.70, il revient très fortement positif à pour R. mooseri 1/10 240^e. Dès lors l'étiologie rickettsienne peut être affirmée et sera confirmée par la guérison complète obtenue, par un traitement d'un mois par la tétracycline.

Il est intéressant d'observer parallèlement l'évolution des signes biologiques.

V.S.	1ère heure	2ème heure	3ème heure	4ème heure
29.8.70	30	72	86	91
29.9.70	3	10	15	22

N.F.S.	Neutro.	Eosino.	Baso.	Lympho.	Mono.	G.B.
28.8	50 %	39 %	2 %	9 %	0 %	11 900
2.9	63	25	1	9	2	9 800
8.9	48	35	0	17	0	6 800
22.9	91	4	0	5	0	8 500
25.9	65	12	0	21	2	4 400
28.9	69	10	0	20	1	4 300

Liquide pleural	Neutro.	Eosino.	Lympho.
28.8	3 %	15 %	52 %
18.9	1	62	32

Sero-diagnostic des rickettsies vis-à-vis de R. mooseri.

28.8.70	1/640
9.9.70	1/10 240
17.9.70	1/ 5 120
29.9.70	1/ 2 560

Le malade est revu le 14.12.70. Il ne présente aucun trouble fonctionnel, le coeur est de volume normal, il n'y a d'épanchement pleuraux. Il persiste cependant de discrets troubles de la repolarisation dans la dérivation standard. Par contre, la V.S. est normale, il n'y a plus d'éosinophile et le sero-diagnostic des rickettsies montre une positivité résiduelle à 1/640. Un an plus tard, on ne détecte plus d'agglutinine.

En conclusion, on peut donc affirmer ici l'origine rickettsienne de la péricardite sur le seul examen de la cinétique et du taux des agglutinines. On retiendra le taux particulièrement important des éosinophiles dans le sang.

OBSERVATION N° 6
AD. . Michel 21 ans, maçon

Le 31.12.69, ce garçon est admis à l'hôpital car depuis deux jours sont associés pharyngite, sueurs, frissons, insomnie, asthénie et anorexie. De plus, il a une toux sèche, non productive, provoquant une douleur thoracique sous mamelonnaire gauche. Il n'a pas pris sa température.

L'interrogatoire est difficile car le sujet est obnubilé mais permet de préciser cependant la fréquence des angines, l'absence d'antécédents notables et une réforme au conseil de révision pour une cause inconnue.

L'examen outre les signes évoqués précédemment révélera une fièvre à 40°6, une auscultation pulmonaire normale en dépit de la toux et surtout une auscultation cardiaque qui attire l'attention sur cet appareil dont les bruits sont très assourdis et le rythme rapide. Le reste de l'examen clinique est normal.

Des examens complémentaires sont demandés et l'on retiendra :

La N.F.S. : polynucléose neutrophile

La V.S. : 80 à la première heure

La radiographie pulmonaire : la trame montre quelques opacités diffuses nodulaires, l'ombre cardiaque est augmenté de volume avec une image en double contour gauche.

L'E.C.G. : lésion - ischémie antéro-septale. Péricardite vraisemblable.

Le lendemain de l'hospitalisation le diagnostic de péricardite est étayé par l'apparition d'un discret frottement péricardique fugace. Le problème est étiologique. Différentes hypothèses seront écartées par les résultats des examens complémentaires : (Brucellose, salmonellose, R.A.A. etc...) seule la micro-agglutination sera positive pour R. conori à 1/2560 le 3.1.70.

Ce 3.1.70 le malade reçoit un traitement qui associe l'Hexacycline aux corticoïdes.

L'apyrexie est obtenue rapidement, l'E.C.G. se normalise, seule la polynucléose neutrophile persistera plus longtemps et en Février soit environ 1 mois après le premier examen, le taux des agglutinines est toujours de 1/2560.

Un an après en Janvier 1970, le même sujet fait une récurrence identique au premier épisode associant angine érythémateuse et péricardite. Les agglutinines seront à 1/1280 pour la première et à 1/2560 pour la deuxième.

En conclusion si le taux des agglutinines est très en faveur d'une rickettsiose, la cinétique et surtout l'évolution sous traitement sont très atypiques.

FAU... Christian, 29 ans, ouvrier agricole à Escoville 14

Ce malade est hospitalisé le 14.1.69 avec une péricardite et une paraplégie.

Tout a débuté quelques jours avant avec l'apparition d'une fièvre à 40°, des myalgies, des céphalées, une asthénie croissante et des troubles de la marche.

A l'entrée, on constate trois syndromes associés :

Un syndrome neurologique réalisé par un déficit moteur bilatéral intéressant les membres supérieurs et inférieurs, le tronc, sans trouble de la sensibilité superficielle mais, quelques troubles de la sensibilité profonde. Il existe également une diplégie faciale avec un signe de Charles Bell bilatéral. Bref, un syndrome de Guillain Barré confirmé par la ponction lombaire qui révèle une dissociation albumino-cytologique. (1 élément et 1,60 g d'albumine).

Un syndrome péricardique évoqué à l'auscultation qui permet d'entendre un frottement et confirmé deux jours plus tard par l'E. C. G. dont le tracé est perturbé au niveau de la repolarisation.

Un syndrome éruptif fait d'éléments maculo-papuleux de 2 à 3 mm de diamètre, érythémateux, s'effaçant à la pression, au nombre de plusieurs dizaines et siégeant principalement sur la face dorsale des poignets, les avant-bras le thorax et la partie haute de l'abdomen avec quelques éléments sur les membres inférieurs.

Sur cette association est posé cliniquement le diagnostic de rickettsiose qui sera confirmé par la micro-agglutination positive avec :

	Le 17.1.69	1.2.69
R. prowaseki	320	320
R. mooseri	160	160
R. conori	640	640
R. burneti	-	-
Néo. Q 18	-	-

Une V.S. modérément accélérée le 14.1.69
et une N. F. S. strictement normale.

Le traitement associe ACTH et SIGMAMYCINE

L'évolution est favorable en quelques jours, l'éruption disparaissant la première, puis la péricardite disparaît cliniquement et électriquement (E. C. G. normale le 21.1.69) enfin, reprise de la marche le 2.2.69, le malade sortant le 6.2.69 complètement guéri.

En conclusion, il s'agit d'une association symptomatique d'origine rickettsienne à R. conori. La porte d'entrée n'est pas découverte mais, le malade avouera s'être fait piquer par des tiques plusieurs fois.

OBSERVATION N° 8

SER.. Claude, 31 ans

Antécédent de péricardite à rechute ayant débuté vers l'âge de 17 ans. La symptomatologie est très caractéristique sur le plan clinique, électrique et radiologique. Le nombre de rechutes est considérable (150 à 200) accompagnées de précordialgies et d'un état subfébrile.

Première hospitalisation en Octobre 67, durant laquelle une péricardectomie est envisagée, puis différée, enfin réalisée à la suite de nouvelles rechutes. Un séro-diagnostic réalisé à l'époque est positif pour R. conori au taux de 1/160. L'opération est faite à l'hôpital LAENNEC par le Dr. GALLEY qui découvre un péricarde adhérent de façon assez lâche. L'étude anatomo-pathologique n'apporte rien mais un frottis de péricarde examiné par le Pr. GIROUD met en évidence des éléments lui rappelant ce que l'on observe dans les péricardites des bovins en Afrique du Sud.

Un traitement de plusieurs mois par des cyclines n'empêche pas la survenue de nouvelles crises douloureuses à une fréquence moyenne d'une fois tous les trois mois environ entraînant:

Une nouvelle hospitalisation en Mars 70, qui ne permet de constater aucun signe d'évolutivité tant au point de vue de l'E. C. G. que de la sérologie.

LEC.. Maurice, 38 ans, ouvrier du bâtiment OUISTREHAM

Première hospitalisation le 9.6.70 pour insuffisance cardiaque globale installée en trois mois.

A l'entrée, outre un visage couperosé et signes d'éthylisme certains, l'interrogatoire ne révèle aucun antécédent cardio-vasculaire particulier.

L'examen permet de noter des signes d'insuffisance cardiaque avec une dyspnée, des oedèmes malléolaires, un gros foie débordant de 2 travers de doigt, une matité de la base droite en rapport avec un abondant épanchement pleural.

L'auscultation cardiaque met en évidence :

Une tachycardie à 112

Un léger souffle systolique

Un galop protodiastolique

La tension artérielle est à 18-8.

L'examen du liquide pleural ne montre que quelques hématies mais de très nombreux leucocytes avec 70 % de lymphocytes et 30 % de cellules endothéliales. La recherche de B.K. est négative.

Un bilan est demandé à la recherche d'une étiologie.

N.F.S. strictement normale

V.S. modérément accélérée.

Par contre la sérologie rickettsienne est positive pour R. conori à :

le 10 juin 1/640

le 18 juin 1/320

le 29 juin 1/160

L'E.C.G. est en faveur d'une hypertrophie ventriculaire gauche.

La radiologie thoracique montre une cardiomégalie.

Un traitement par la Terramycine est institué et le malade est rapidement soulagé.

Deuxième hospitalisation en Décembre 1970 pour pneumopathie fébrile et prédélirium.

Cette consultation forcée permet de constater une nette amélioration de l'état cardio-vasculaire soupçonnée sur l'absence d'oedème et d'hépatomégalie confirmée par une auscultation cardiaque normale. Par contre, il persiste une dyspnée d'effort ; à la radio le coeur reste gros et l'E.C.G. montre des signes d'hypertrophie ventriculaire gauche.

Un séro-diagnostic des rickettsioses est demandé, il est négatif.

Troisième hospitalisation le 13.9.71 pour à nouveau insuffisance cardiaque avec dyspnée d'effort et de décubitus, oedèmes volumineux des membres inférieurs épanchement pleuraux, hépatomégalie douloureuse, ascite subictère.

L'E.C.G. montre :

Un rythmé sinusal à 100

Un bloc incomplet gauche

Quelques extrasystoles ventriculaires

Une hypertrophie gauche.

Le séro-diagnostic des rickettsioses revient encore négatif.

Le malade est très amélioré en 10 jours car, il ne suivait pas son traitement chez lui.

En conclusion cardio-myopathie d'origine rickettsienne probable affirmée par la sérologie et l'effet favorable du traitement.

OBSERVATION N° 10

DEV.. Michel, 34 ans, ouvrier à FALAISE 14

Première hospitalisation le 9 juillet 1968 pour ce malade sans antécédents particuliers mais présentant depuis trois mois des signes d'insuffisance cardiaque.

L'examen à l'entrée confirme ce diagnostic devant la dyspnée, les oedèmes des membres inférieurs. Il y a par ailleurs un amaigrissement récent de 4 Kgs et de la toux ramenant des crachats striés de sang.

L'auscultation cardiaque permet de noter une tachycardie régulière et un bruit de galop.

L'E.C.G. montre des signes d'hypertrophie auriculaire et ventriculaire gauches.

Enfin, le coeur est gros à la radio.

Tension artérielle 12.10.

Un bilan biologique à la recherche d'une étiologie élimine une hémochromatose, une périarterite noueuse et une amylose, et découvre la présence d'agglutinines sériques pour R. mooseri au taux de 1/320. le 17.7.68 et confirmé le 29.7.68. La V.S. et la N.F.S. sont strictement normales.

Un traitement associant Terramycine 1 g/j pendant 2 mois, Digitaline et diurétique améliore le malade qui sort le 30.8.68.

Deuxième hospitalisation le 13.4.70 pour décompensation de l'insuffisance cardiaque à nouveau confirmée cliniquement, radiologiquement et sur l'E.C.G.

Le malade sortira une semaine plus tard très amélioré.

Une recherche des agglutinines sériques vis-à-vis de R. mooseri sera positive à 1/160ème le 13.4.70 mais négative le 20.4.70 et le 30.5.70.

Troisième hospitalisation le 14.10.70 pour une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque réapparue progressivement après la reprise du travail éprouvant mais nécessitant la station debout prolongée. Par ailleurs, le malade se plaint de douleurs angineuses depuis un mois.

Après quelques jours on observe une amélioration de l'état avec disparition des oedèmes mais, la dyspnée persiste et l'examen révèle un souffle systolique de pointe, une tachycardie régulière à 98 et une hépatomégalie avec reflux-jugulaire. L'auscultation pulmonaire est normale.

Le 5.11.70 nouvelle dégradation de l'état avec des signes discrets d'encombrement pulmonaire, une expectoration sanglante et un ictère. L'état empirera jour après jour et le décès du malade surviendra le 28.11.70.

Les sérologies rickettsiennes resteront toujours négatives une autopsie aura lieu. (Dr. F. PIEDNOIR et Dr. J. C. POTIER) Elle montrera :

Au niveau des poumons de nombreux micro-infarctus.

Au niveau du coeur, il n'y a pas d'épanchement péricardique mais, le myocarde est pâle et flasque sans fibroélastose. Les coronaires sont strictement normales. L'étude du coeur gauche montre un ventricule gauche dilaté mais, sans hypertrophie des parois. L'étude du coeur droit montre un orifice tricuspide dilaté, un ventricule dilaté sans hypertrophie et de nombreuses trombooses au niveau de l'oreillette et de l'auricule.

En conclusion cardiomyopathie à R. mooseri probable.

BAM.. Marie-Thérère, 36 ans, femme de ménage L'AIGLE 61

L'histoire de cette malade débute le 17.7.71 par une dyspnée aiguë fébrile à laquelle s'ajoute 24 heures après un syndrome oedémateux. Le médecin traitant prescrit un traitement à base de pénicilline et de diurétique.

Mais le 15 Août., survient à l'hôpital de l'AIGLE un collapsus qui est jugulé par l'administration d'hydrocortisone et de sang en perfusion.

Le 20 Août un anasarque constitué d'oedème des membres inférieurs et des lombes, d'un épanchement pleural droit d'une ascite avec hépatomégalie justifie le transfert de la malade à CAEN.

On constate alors une mélanodermie, semble-t-il ancienne, associée à une cyanose très importante. On notera par ailleurs à l'auscultation cardiaque un souffle systolique de pointe. Le diagnostic d'insuffisance cardiaque globale est alors porté et confirmé par l'E. C. G.

Le 17.9.71 l'association de tonicardiaque, de diurétique et d'un régime désodé entraîne une importante polyurie améliorant l'état de la malade.

Dans le bilan biologique on retiendra deux éléments :

Le fer à 220 gammas avec saturation 75 %.

La micro-agglutination positive pour R. mooseri à 1/2560 le 23.9.71.

Du 20.9.71 au 28.9.71, on observe une nouvelle poussée fébrile avec un maximum à 39°8. La micro-agglutination étant positive, le 25.9.71 on prescrit de la Terramycine.

De nouvelles micro-agglutinations seront demandées, elles seront toujours positives pour R. mooseri mais à taux décroissant :

Le 29.9.71	1/320
Le 14.10.71	1/640
Le 11.11.71	Négatif
En janvier 1972	1/160
En juin 1972	1/640

En résumé dans cette observation s'il semble indiscutable qu'il y ait eu une infection rickettsienne à R. mooseri, le problème est de savoir si celle-ci n'a pas été responsable d'une décompensation brutale d'une myocardiopathie préexistante avec coeur hémochromatosique.

OBSERVATION N° 12

LAU.. Pierre, 48 ans, CONDE-SUR-NOIREAU

Le 15.4.69, ce malade est adressé à l'hôpital par son médecin traitant, car, depuis 15 jours, le gros orteil gauche est ulcéré et le pied est le siège d'un oedème qui remonte jusqu'au genou.

C'est en fait il y a quatre ans que s'est installé une claudication intermittente des 2 membres inférieurs. Celle-ci a progressé régulièrement jusqu'à limiter le périmètre de marche à 100 m les derniers temps.

Les antécédents personnels de ce malade (gros fumeur : 30 cigarettes par jour), sont constitués d'une perforation du pylore il y a 20 ans, et de séjours entre 1944 et 1947 aux INDES (1an) et en INDOCHINE (2ans), au cours desquels il aurait fait une "fièvre des bois" (paludisme) à 4 ou 5 reprises.

L'exploration clinique et paraclinique confirme l'artérite et permettra de poser l'indication opératoire (pontage aorto-bifémoral par prothèse en dacron).

Rien de particulier donc, si ce n'est la séro-agglutination des rickettsies positive pour R. mooseri à 1/320 le 16.4.69 et 1/640 le 23.4.69.

En conclusion, si le diagnostic d'artérite oblitérante des membres inférieurs est indiscutable, quels sont ses rapports avec la sérologie rickettsienne ? Il est bien difficile de répondre, aussi nous bornerons nous simplement à constater l'association.

OBSERVATION N° 13

GEN.. Mireille, 27 ans, sans profession DEAUVILLE

Cette femme entre à la maternité en janvier 1970 pour accoucher, d'un enfant mort-né, pesant 2,700 Kg.

C'est sa cinquième grossesse. mais son passé obstétrical est chargé :

- 1961 première grossesse ; enfant mort-né
- 1963 accouchement normal
- 1966 mort du fœtus à 2 mois 1/2
- enfin, la quatrième grossesse se termine par une fausse

couche à 2 mois.

Du bilan étiologique, on ne retiendra que le séro-diagnostic des rickettsies qui est positif pour R. conori à 1/2560 à deux reprises le 15.1.70 et le 19.2.70.

On ne met pas en évidence de montée ou de descente des anticorps, mais le taux élevé de ceux-ci est en faveur d'une infection à R. conori. Celle-ci est-elle responsable des autres accidents obstétricaux ?

Il est difficile de répondre à postériori sans l'appui de la sérologie, mais un traitement approprié est indiqué.

OBSERVATIONS N° 14 - 14 bis - 14 ter

GAN.. Marie-Christine, 11 ans, Caen

La petite malade est hospitalisée le 24. 4. 69 après une crise convulsive. Mais, il faut remonter trois jours avant pour recueillir les premiers symptômes qui ont débutés par l'apparition d'une éruption fébrile faite de maculo-papules érythémateuses: (taches rouges serrées les unes contre les autres donnant à la peau un aspect granuleux), disent les parents qui n'ont appelé le médecin que le 23. Celui-ci constate une fièvre à 38°5 et découvre des ganglions cervicaux. Il prescrit des suppositoires de Fébrecta. Il y aura un vomissement.

Dans les antécédents, les parents disent que la malade se plaignait d'asthénie depuis un certain temps et de céphalées fréquentes.

A l'entrée, l'examen trouve la malade dans un coma vigil sans localisation, avec fièvre, myosis, raideur et haleine fétide. On recherche une intoxication salicylique et une ponction lombaire est effectuée.

Les examens reviennent :

Acide salicylique	175 mg
Réserve alcaline	58 vol.
ph	7,32
Taux de prothrombine	61 %
Urines - acétone	+++
- sucre	0
L.C.R. - liquide clair non tendu, 20 éléments.	
Chimie normale	

L'évolution est favorable en quelques heures avec un retour rapide à la conscience et un examen neurologique normal. Seules persistent quelques douleurs rachidiennes peut-être en rapport avec la ponction lombaire ; en 6 jours tout est normal et il n'y a plus de douleur.

Un sero-diagnostic rickettsien, demandé dès le début de l'hospitalisation, revient positif à 1/640 pour R. conori.

En conclusion, associée à une intoxication salicylique mineure, il s'agit d'une infection rickettsienne qui a débutée le 21. 4. 69 et s'est compliquée d'une atteinte neurologique comme le prouve la crise convulsive et la discrète réaction méningée.

Le 26. 2. 69 entre l'enfant Sylvain TOU.. âgé de 6 ans qui a fait une crise convulsive localisée au membre supérieur droit et à la face avec perte de connaissance. Cette crise était précédée d'une éruption et accompagnée de fièvre. Le sero-diagnostic rickettsien reviendra positif pour R. conori à 1/320.

Le 21. 2. 69 entre l'enfant Isabelle REN.. âgée de 4 ans pour albuminurie permanente avec hypotrophie. Au cours de l'hospitalisation apparaît le 7. 3. 69, une fièvre oscillante avec le 9. 3. 69, une éruption du visage, tronc, cuisses, jambes et plantes des pieds et un énanthème. Le séro-diagnostic rickettsien reviendra là encore positif pour R. conori à 1/160 à deux reprises.

SEM.. Elisabeth, 21 ans, étudiante, SAINT-PIERRE-SUR-DIVE

Le début des troubles remonte au 19.5.69 par une cystite avec hématurie qui est soignée pendant 10 jours par la prise de sulfamide. C'est la troisième cystite en quelques années.

Le 30.5.69 se constitue un syndrome algique et fébrile ou sont associés une fièvre à 38°, des lombalgies, cruralgies et sciatalgies gauches, le cou aussi est raide et douloureux.

Le 31.5.69 la malade entre à l'hôpital et outre les signes de la veille il est constaté une raideur méningée et une éruption faite de taches rosées lenticulaires sur le tronc, de maculo-papules érythémateuses dans la paume des deux mains et semblables, mais confluentes sur les orteils et les talons. Une ponction lombaire est aussitôt pratiquée. Le liquide est macroscopiquement normal, la chimie et la cytologie le seront aussi.

Le 1.6.69, on constate l'apparition d'une conjonctivite gauche et d'éléments maculeux sur le cou et la partie supérieure du thorax. Quant aux douleurs toujours ressenties par la malade avec des paroxysmes, elles disparaîtront complètement dans la soirée.

Dans les jours qui suivent après avoir éliminé plusieurs diagnostics évoqués (maladie de BORNHOLM, R. A. A., érythème polymorphe) reviennent examens biologiques demandés :

N. F. S.	1e 2.6.69	1e 5.6.69
G. R.	4 900 000	4 800 000
B. B.	18 700	6 800
Neutro.	87 %	67 %
Eosino.	1	2
Baso.	0	0
Lympho.	9	29
Mono.	3	2

Sero-diagnostic des leptospires négatif.

Sero-diagnostic des rickettsioses du 4.6.69.

R. conori	1/160
R. prowaseki	1/130
R. mooseri	1/320

Le 6.6.69 pendant que disparaît l'exanthème, la conjonctivite s'atténue sans que la malade ait reçu de traitement. La sortie a lieu le même jour.

Le 17.6.69 sera faite une nouvelle recherche des agglutinines sériques qui sera négative pour R. prowaseki et R. mooseri mais toujours positive à 1/160 pour R. conori.

MAR. Henri, 43 ans, chauffeur, SAINT-VAAST-EN-AUGE

Une fièvre oscillant autour de 39° avec arthralgies, persiste depuis 3 semaines malgré l'antibiothérapie, conduit ce malade à l'hôpital le 8.12.69.

L'interrogatoire ne découvre que des antécédents chirurgicaux et permet de préciser le début de l'histoire de cet épisode.

C'est brutalement que s'est installée la fièvre accompagnée d'une douleur du genou droit pendant 16 jours. On notera encore pendant cette période précédent l'hospitalisation la survenue d'une selle liquide, d'une épistaxis, de quelques sueurs et d'une pharyngite érythémateuse. Par contre, il n'y a pas eu de céphalées, de vomissement, d'anorexie. Une toux sans expectation est apparue il y a trois jours.

Le 9.12.69, la température est à 38°5, les membres inférieurs et l'abdomen sont le siège de quelques rares taches rosées qui disparaissent à la pression. L'examen du cœur n'apporte rien (pouls 88 et T.A. 9/6) par contre, on entend quelques râles sous crépitants en auscultant la base droite et la palpation de l'abdomen découvre une fosse iliaque droite sensible et une discrète hépatomégalie. La rate est percutable. L'examen neurologique, comme le reste, est négatif.

Par ailleurs, sur le plan biologique, deux hémocultures sont négatives et la N.F.S. rend compte d'une leucopénie (2 600 G.B.) avec inversion de la formule (44 % de neutro).

Devant cette association, on pense à une fièvre typhoïde, mais l'hémoculture est négative d'une part, le séro-diagnostic de WIDAL l'est aussi le 9.12.69 et le restera le 13.12.69.

Par contre, le sérum agglutine R. conori au taux de 1/640 le 9.12.69.

Le 11.12.69, le malade devient apyrétique, mais les épistaxis sont fréquentes.

Les jours suivants verront une évolution spontanément favorable et l'on pourra observer une normalisation progressive de la N.F.S. comme on peut le constater :

	9.12.69	13.12.69	15.12.69	18.12.69
G.R.	4 100 000	4.500 000	4 500 000	4 500 000
G.B.	3 600	1 100	3 900	4 600
Neutro.	44 %	40 %	73 %	83 %
Eosino.	0	2	0	0
Baso.	0	0	0	0
Lympho.	51	54	19	13
Mono.	5	4	3	4

Le 20.12.69 le taux des agglutinines sera de 1/320 pour R. conori.

La malade sortira le 24.12.69 complètement guéri.

En conclusion, le diagnostic de rickettsiose à R. conori peut être avancé. On retiendra la leucopénie avec neutropénie.

Mme FRA. Hélène, 76 ans Nomade

Est hospitalisée pour dyspnée aiguë le 17. 2. 70. La température est à 37°8. L'auscultation pulmonaire est normale, l'étude des gaz du sang révèle une hypoxie avec hypocapnie. L'auscultation cardiaque est normale, la T. A. 20/10, l'E. C. G. normal. Les pouls fémoraux et poplités sont perceptibles ; il n'y a pas de signes de phlébothrombose des membres inférieurs.

La radiographie pulmonaire le 24. 2. 70 révèle un pneumothorax partiel de la base gauche, très limité, mais qui explique l'épisode dyspnéique initial.

Par ailleurs :

- Prostration très importante avec incontinence depuis quelques jours. Cette asthénie très profonde gêne l'interrogatoire ;

- Phtiriasis très abondante avec lésions de grattage et pigmentation très accentuée. Le foie et la rate ne sont pas percus, aucun signe neurologique en foyer n'est relevé.

Les examens complémentaires sont les suivants :

- 20. 2. 70 : anémie à 3 000 000 avec 9 g d'hémoglobine et fer sérique à 75 gammas : le myélogramme révèle une érythroblastopénie à 4 %.

- 25. 2. 70 : urée sanguine 0,74, pas de protéinurie, température à 39°, VS 84 la première heure.

- Séro-diagnostic de Widal et Wright négatifs

- Séro-agglutination des Rickettsioses négative (inférieure à 1/130 pour R. prowaseki).

- 28. 2. 70 : infection urinaire à protéus justifiant une cure de Nibiol .

- 24. 3. 70 : U.I.V. sans image significative

- 19. 3. 70 : élévation de la température à 39°, opacité pulmonaire basale droite avec prolongement scissural et ascension diaphragmatique. La ponction pleurale ramène quelques ml de liquide clair stérile contenant 55 % de lymphocytes, 40 % de PN et 5 % d'éosinophiles.

C'est alors que le 24. 3. 70, nous est révélée une séro-agglutination à Rickettsia prowaseki à un taux supérieur à 1/2560 affirmant l'existence d'un typhus exanthématique.

La prostration persiste, profonde, avec fièvre à 39°.

Des escarres sont apparus aux deux talons. les pouls poplités sont mal percus, mais il n'existe pas de signe d'atteinte veineuse.

L'auscultation cardiaque est normale, la T. A. 14/8, l'E. C. G. est normal.

La fièvre, à 39° le 23 et le 24 mars, sera suivie d'une défervescence le 25 mars après une perfusion de TRANSCYCLINE entreprise le 24. 3. 70 à la suite de la révélation de la séro-agglutination positive.

Le 30. 3. 70 : pneumothorax total droit, nécessitant un drainage en aspiration continue.

Le 1. 4. 70 : important encombrement bronchique accompagnant un coma complet avec respiration de Cheynes Stokes et urée sanguine à 0,79 g, nécessitant une trachéotomie.

Le 2.4.70 : reprise de la fièvre à 39° et urée sanguine à 1,64 g, 4 hémocultures stériles, formure sanguine :

- G.R. 2 600 000
- G.B. 76 800

Polynucléaires : 97 %
Plaquettes : 400 000

Le 4.4.70 : urée sanguine 2,28 g, potassium sanguin 6,4 mEq.

Une pleurésie de la base gauche est apparue, alors que le poumon droit est revenu à la paroi sous l'effet de l'aspiration, mais la malade décède dans le coma avec collapsus terminal.

Un examen anatomique est pratiqué :

Thorax :

- pleurésie purulente gauche
- foyers bilatéraux de bronchopneumonie pseudo-lobaire des deux lobes inférieurs.
- embolies multiples des artérioles pulmonaires sans infarctus.

Par ailleurs :

- athéro-sclérose intense généralisée et reins très remaniés d'aspect "vasculaire" Histologie (P. Rousselot).

Les poumons :

- bronchite et broncho-pneumonie non spécifique (alvéolite hémorragique et catarrhale)
- nombreux thrombus artériolaires pulmonaires d'aspect récent contrastant avec une endartérite sténosante intense.

Les reins :

Néphrite épithéliale aiguë, récente, terminale, contrastant avec une hyalinose artériolaire étendue : rein vasculaire par néphro-angio-sclérose. Une hyalinose artériolaire généralisée se retrouve dans la rate et les artères surrénaliennes.

Le foie est le siège d'une nécrose centro-lobulaire terminale de type hypoxique.

La recherche des rickettsies sur les coupes des divers organes a été négative.

En conclusion, il s'agit indiscutablement d'une rickettsiose à *R. prowaseki* dont l'issue a été fatale probablement à cause du grand âge et du mauvais état général initial. Cette rickettsiose semble être survenue secondairement au pneumothorax dont le rôle déclanchant doit être souligné.

B - ETUDE SEROLOGIQUE DES RICKETTSIOSES

AU C.H.U. DE CAEN

L'étude porte sur 1483 sérums provenant des différents services de l'hôpital. Ces sérums ont été prélevés et examinés entre avril 1968 et Juin 1972, soit pendant une période d'un peu plus de 4 ans.

La technique utilisée est la micro-agglutination de P. GIROUD vis à vis de 5 antigènes.

Abréviations utilisées dans les tableaux

R. prowaseki	E pour épidémique
R. mooseri	M pour murin
R. conori	B pour boutonneux
R. burneti	Q pour fièvre Q
Néorickettsie	Néor.

Les examens ont été réalisés à la demande des services de l'hôpital. Ces demandes étaient motivées par une orientation clinique. L'étude n'a donc aucun caractère de recherche systématique.

Un groupe témoin a été prélevé parmi les donneurs de sang du centre de transfusion. 577 sérums provenant de sujets apparemment sains ont ainsi été examinés. Ils provenaient des départements de la Manche, de la Mayenne, et du Calvados.

I - ANALYSE DU GROUPE TEMOIN

Le tableau de répartition des sérums positifs en fonction de la souche et du taux de positivité permet de faire quelques constatations :

	E	M	B	Q	NéoR.	Total
20	Non significatif			1	6	
40					1	
80						
160		8	5	1		
320	4	12	1		1	
640		4				
	4	24	6	2	8	44

1° que l'indice des sérums positifs dans une population apparemment saine est de 7,61 % en Basse Normandie.

2° que la majorité (54,5 %) des positivités sont "limites" et que l'ensemble s'éloigne peu de cette dilution limite.

3° que la souche murine est agglutinée dans plus de 50 % des cas. Les autres souches le sont à des fréquences basses et sensiblement comparables.

4° enfin, que l'on n'observe pas de coagglutinines dans cette série.

II - ANALYSE DES SERUMS DE MALADES

1° Résultats globaux :

1 483 sérums ont été examinés, 252 d'entre eux ont été considérés positifs, soit : 17 %

Or, ces 1 483 sérums examinés proviennent de 1 384 malades et les 252 sérums positifs appartiennent à 179 malades, selon la répartition suivante :

Nombre de sérologies par malade	Nombre de malades à sérologie +	Nombre de sérums	
		positifs	négatifs
1	120	120	0
2	42	77	7
3 et +	17	55	19
Total	179	252	26

Il en résulte que le taux global de malades dont la sérologie est positive vis à vis d'au moins une souche rickettsienne est de 12,93 %. C'est la fréquence qui doit être retenue. Elle est significative par rapport au groupe témoin (7,61 %).

Remarquons que le 2/3 des malades (67,03 %) chez qui une sérologie a été trouvée positive n'ont pas eu d'autre examen, ce qui est regrettable.

D'autre part, 16 sérums (6,1 %) possèdent 1 ou 2 coagglutinines et se répartissent de la façon suivante :

E + M + B	3
E + M	1
E + B	3
M + B	6
M + Q	1
Q + NéoR.	2

REPARTITION DES SERUMS ETUDIES

	1968	1969	1970	1971	1972	Total mensuel
Janvier		26	19	37	49	131
Février		27	19	39	41	126
Mars		32	40	34	42	148
Avril	12	22	32	16	41	111
Mai	21	12	28	21	32	93
Juin	24	23	34	32	47	136
Juillet	9	22	32	41		104
Août	10	24	23	38		95
Septembre	16	19	38	32		105
Octobre	22	30	39	40		131
Novembre	20	35	30	35		120
Décembre	22	26	39	39		126
Total annuel	156	298	373	404	252	1 483

REPARTITION DES SERUMS POSITIFS

	1968	1969	1970	1971	1972	Total mensuel
Janvier		3	7	3	3	16
Février		7	6	3	8	24
Mars		10	13	1	6	30
Avril	2	3	7	2	4	16
Mai	3	2	2	4	5	13
Juin	5	6	9	1	5	21
Juillet	4	4	3	9		20
Août	3	1	3	7		14
Septembre	3	5	4	8		20
Octobre	3	9	6	7		25
Novembre	4	9	4	3		20
Décembre	7	10	3	3		23
Total annuel	34	69	67	51	31	252

N.B. Dans le total mensuel, on ne tient pas compte, pour l'homogénéité des résultats, des mois de : avril, mai et juin 1968

Le tableau ci-dessous résume par semestre le travail effectué en quatre ans au laboratoire du C.H.U. de CAEN.

		NbS	NbS +	NbM	E	M	B	Q	NéoR.
1968	1 (avril Mai, juin) 2ème semestre	(57) 99	(10) 24	(9) 20	(0) 4	(3) 6	(4) 4	(2) 3	(0) 3
1969	1er semestre 2è semestre	142 156	31 38	21 23	2 0	4 4	13 17	2 0	0 2
1970	1er semestre 2è semestre	172 201	44 23	27 16	4 0	10 9	10 3	2 4	1 0
1971	1er semestre 2è semestre	179 225	14 37	12 29	2 3	8 17	1 8	1 0	0 1
1972	1er semestre 2è semestre	252 -	31 -	22 -	4 -	14 -	1 -	0 -	3 -
	Total	1483	252	179	19	75	61	14	10
	Moyenne annuelle	356,5	60,5	42,5	-	-	-	-	-

NbS Nombre de sérums étudiés
 Nbs+..... Nombre de sérums positifs
 NbM Nombre de malades à sérologie positive.

Il fait apparaitre que pour une moyenne de 356 sérums étudiés par an à la demande des services de l'hôpital, on observe 60 sérums agglutinant une ou plusieurs souches rickettsiennes compte tenu des coagglutinines. En définitive, ces 60 sérums positifs proviennent annuellement de 42 malades en moyenne.

Le nombre des examens demandés augmente régulièrement. Il est toujours supérieur dans le deuxième semestre.

Malgré cet accroissement régulier du nombre des examens, la découverte de sérologies positives chez les malades ne progresse pas. Ce résultat pourrait peut-être s'expliquer par une orientation moins précise, ce qui souligne l'intérêt de la clinique.

2° Résultats détaillés :

Les tableaux des pages suivantes répartissent les malades en fonction de différents critères (espèces rickettsiennes, taux de positivité, saison, pathologie, sexe et âge).

a - Répartition des espèces rickettsiennes

La première constatation qui doit être faite, est que R. mooseri est dominant (41,9 %) en Basse Normandie. R. conori vient en second (34 %). Ces deux rickettsies sont en cause dans 3/4 des cas.

Il est intéressant, à ce sujet, de comparer nos résultats à ceux obtenus à Nancy (86), Grenoble (297), Lyon (307) et à ceux obtenus par P. Giroud (137).

	Nancy	Grenoble	Lyon	Caen	P. Giroud
E %	20,7	6,1	25,5	10,6	10,7
M %	13,6	13,3	29,4	41,9	28, 7
B %	9,1	10,2	34,6	34	15,3
Q %	53,5	68,6	9,2	7,9	40,7
NéoR. %	2,9	2,6	1,3	5,5	4,7
Malades à sérologie + %	16,4	19,7	-	12,93	-
Sérums + %	-	-	10,81	17	15

Les taux de Lyon, que rapporte Mme Taillefer dans sa thèse, sont les plus proches de ceux de CAEN, encore que la souche épidémique soit nettement moins représentée à Caen et qu'à Lyon R. conori domine R. mooseri. Ailleurs, c'est R. burneti qui est largement dominant.

En fait, il semble qu'il soit difficile de faire des comparaisons, sinon pour conclure à des différences. On ne peut se faire une idée générale en France, en ce qui concerne la répartition des 5 rickettsies étudiées, car tout est affaire de particularités locales.

Ceci nous amène à soulever le problème du réservoir de virus. Les rickettsioses sont d'authentiques anthroponoses. Ainsi, la possibilité pour telle ou telle espèce rickettsienne de se conserver et d'infecter l'homme est adaptée aux possibilités locales. Dans les Alpes, J.M. Seigneurin constate que l'infection animale, qu'il s'agisse d'oiseaux sauvages (corbeaux), ou de bétail (caprins et ovins surtout), est fréquente : sur 3 282 sérums examinés parmi le cheptel, 2 368 sont positifs (72 %), surtout sur R. mooseri (41,2 %) et R. burneti (40 %).

REPARTITION DES MALADES
EN FONCTION DE LA SOUCHE
ET DU TAUX DE POSITIVITE MAXIMUM

	E	M	B	Q	Q 18	Total
20	non significatif			8	5	
40				1	4	
80				4	1	
160				1		
320	11	22	21			
640	6	14	14			
1 280 et +	2	6	3			
	19 10,6%	75 41,9%	61 34%	14 7,9%	10 5,5%	179

REPARTITION DES MALADES
EN FONCTION DE LA SOUCHE
ET DES SAISONS

	AUTOMNE	HIVER	PRINTEMPS	ETE	TOTAL
E	5 1,3%	8 2%	4 1,1%	2 0,6%	19 11,1%
M	15 3,9%	22 5,5%	14 4,1%	21 7 %	72 42,3%
B	19 5 %	15 3,7%	10 2,9%	13 4,3%	57 33,5%
Q	5 1,3%	4 1 %	1 0,3 %	2 0, 6%	12 7 %
NéoR.	2 0,5%	3 0,7%	1 0,3%	4 1,3%	10 5,9%
Total	46 12,2%	52 12,8%	30 8,8%	42 13,8%	170
Nombre de sérums étudiés	377	405	340	304	1426

Les saisons sont comptées par groupe de 3 mois entiers, c'est-à-dire :

- hiver		janvier, février, mars
- printemps		avril, mai, juin
- été		juillet, aout, septembre
- automne		octobre, novembre, décembre

Seuls 170 malades apparaissent dans le tableau, car, par souci d'homogénéité, les sérums d'avril, mai et juin 1968 ne sont pas comptabilisés.

Dans notre région, peu d'études vétérinaires ont été faites. Nous pouvons cependant nous référer à l'article de J. Pitre (281) qui, en 1960, rapporte une étude réalisée dans le Calvados. Les sérums de 206 bovins et ceux de 59 chevaux purs-sangs ont été testés vis à vis de R. burneti et de la souche néorickettsie Q 18. Les taux de positivité sont faibles mais autorisent toutefois l'auteur à conclure à la réalité des rickettsioses dans notre département, tout particulièrement au sein du cheptel bovin (19,9 % de positivité pour les deux souches réunies). Des études antérieures avaient également montré l'infection néorickettsienne chez les brebis avortées.

Une étude plus récente, réalisée dans l'Ouest de la France par Le Guyon et collaborateurs (229) en 1969, porte sur des sérums de 100 veaux de Normandie, 100 vaches du département de la Manche et 100 moutons vendéens.

	E	M	B	Q	NéoR.	Total
vaches	24	22	18	9	16	75
Veaux	29	19	14	14	11	75
moutons	31	15	15	23	12	69

Ce travail permet à l'auteur de conclure qu'un pourcentage plus élevé de sérums est positif vis à vis de R. prowaseki, R. mooseri et R. conori ; en ce qui concerne les vaches et les veaux, dont la provenance nous intéresse puisqu'elle recouvre celle des sérums humains étudiés à Caen. A l'inverse, nous remarquons que dans notre région les bovins sont peu infectés par R. burneti. Quand on connaît l'importance de l'élevage normand, dont les bovidés constituent l'essentiel, il paraît judicieux de faire le rapprochement entre les deux études, humaine et animale.

Mais pour rendre ce parallélisme plus évident, il aurait été utile d'étudier la répartition géographique des malades, d'une part, et d'envisager le rapport de ceux-ci avec le bétail, d'autre part. Nous n'avons pas pu réaliser cette étude et nous le regrettons d'autant plus que la thèse lyonnaise à laquelle nous nous référons précédemment a mis en évidence l'existence de deux foyers distincts : l'un rural à R. conori et l'autre citadin à R. mooseri.

Cet aperçu épidémiologique ne doit pas nous faire oublier que si les bovidés ont un rôle dans notre région, ils ne constituent probablement pas le seul réservoir de virus. D'autres animaux, qu'ils soient domestiques (chien, volailles) ou sauvages (rongeurs), doivent avoir leur part de responsabilité. Les rats et autres rongeurs seraient, notamment, intéressants à étudier, ne serait-ce qu'en raison de la forte incidence régionale de R. mooseri.

Les rickettsioses envisagées dans le cadre des anthroponoses commencent à être étudiées localement comme un peu partout en France. Les inconnues sont nombreuses mais le chapitre est ouvert et ne doutons pas que dans un proche avenir, il s'enrichira de découvertes intéressantes.

b - Répartition en fonction du taux de positivité

44,69 % des sérums de malades agglutinent au taux limite une des cinq rickettsies. C'est moins que pour le groupe témoin (54,5%) mais c'est encore important. On peut expliquer en partie ce chiffre élevé par le fait qu'au sein du groupe des malades certains sérums contiennent des agglutinines témoin d'une infection plus ou moins lointaine et nécessairement proche du taux limite. En d'autres termes, tous les malades retenus dans notre statistique n'ont pas fait une rickettsiose évolutive au moment de l'examen. L'étude du groupe témoin permet d'ailleurs d'évaluer le nombre de sérums dans lesquels on peut s'attendre à mettre en évidence des anticorps agglutinants quand on étudie un lot de sérums pris au hasard. Il est de 105 (7,61%) pour 1384 sérums. Le nombre global de positivités découvertes étant 179 chez ces 1384 malades, choisis en fonction de la symptomatologie, on peut donc considérer, du moins théoriquement, que 74 malades (179 - 105) ont été dépistés grâce à l'orientation clinique et qu'en conséquence, il existe un rapport entre leur maladie et la positivité de leur sérum. Or, si l'on ne tient compte que des malades dont le sérum est positif à une dilution supérieure ou plus au taux limite, on trouve le chiffre de 99. La différence de 25 (99-74) résulte probablement de plusieurs causes :

Certains malades peuvent avoir un taux d'anticorps supérieur au taux limite, soit parce qu'ils font une rickettsiose inapparente, "purement sérologique", conjointement à la maladie qui les a conduits à l'hôpital, soit qu'ils possèdent une "cicatrice sérologique" à taux élevé et dont la découverte est fortuite à l'occasion d'un bilan. Ce groupe n'est pas négligeable et possède un équivalent dans le groupe témoin.

D'autres malades, bien qu'ayant été l'objet d'un autre diagnostic indiscutable (cancer, tuberculose, virose par exemple), voient se rompre, à cette occasion et à cause d'un état de moindre résistance, l'équilibre préexistant entre une infection latente et une immunité relative que depuis SERGENT on appelle : état de prémunition. C'est le problème des "germes de sortie" (voir l'observation n° 17) et de la résurgence.

Enfin, une autre explication peut être avancée. La maladie peut être responsable d'un déséquilibre sérique (quantitatif et qualitatif) des gamma globulines, support des anticorps. L'agglutination des rickettsies est alors en quelque sorte "sensibilisée". Ce déséquilibre peut être non spécifique (myélome, maladie hépatique) ou spécifique (communauté antigénique agissant comme un véritable rappel d'anticorps : proteus, par exemple).

Pour être complet, on doit envisager l'éventualité de l'association possible de deux maladies, dont l'une est une infection rickettsienne susceptible d'aggraver l'évolution propre de l'autre (observation n° 11)

Le but de cette digression, venant à la suite d'un petit calcul qui n'a pas la prétention d'une démonstration, est de souligner, s'il en est encore besoin, l'importance de l'interprétation des résultats en matière de rickettsiose. Une sérologie positive, isolée du contexte clinique, n'autorise pas à conclure. Encore faut-il que cette positivité soit élevée, car plus on s'éloigne du taux limite et plus le risque de faire une erreur diminue. A la troisième dilution, 25,1% des malades ont une sérologie positive contre 15,9 % dans le groupe témoin. Au-dessus (à partir de la quatrième dilution) on peut considérer que le

risque d'erreur est nul ; mais par contre, seuls II malades (6,1%) répondent à ce critère. Aussi ne faut-il pas trop espérer pouvoir affirmer un diagnostic sur un seul examen. Redisons-le encore ici, le meilleur argument est la mise en évidence d'une variation dans le taux des agglutinines. Aussi tout sérum positif devrait être systématiquement l'objet d'un deuxième examen.

c - Variations en fonction de l'époque

Deux tableaux nous permettent d'aborder cette répartition :

Semestre après semestre (tableau p. 62), au cours des 4 années, on constate une progression de la souche murine et simultanément une régression de R. conori. Ce n'est peut-être qu'une impression faussée par le nombre réduit de résultats et la courte durée d'observation. Toutefois, en ce qui concerne R. conori, l'année 1969 rassemble la moitié des cas positifs (30) dont nous rapportons 7 observations (n° 2,6,7,14,15 et 16) qui sont d'authentiques infections reflétant, sans doute, une épidémie régionale. Une enquête rétrospective aurait permis de se faire une idée plus précise. Elle est, dans la pratique, difficilement réalisable.

Par saison (tableau p.64) le pourcentage est calculé en rapportant le nombre de cas positifs au nombre total de sérums étudiés par saisons pendant 4 ans exactement (avril, mai et juin 1968 étant exclus). C'est en été que le pourcentage des sérums positifs est le plus fort (13,8%), au printemps le plus faible (8,7%). Par espèces rickettsiennes on retiendra que :

R. prowaseki	est maximum en hiver minimum en été
R. mooseri	est maximum en été constant le reste de l'année
R. conori	prédomine faiblement dans la deuxième moitié de l'année (été, automne)
R. burneti	a été plus souvent mis en évidence pendant les saisons froides (automne, hiver)
et les néo-rickettsies	pendant l'été

Les pourcentages calculés, non plus par rapport au nombre de sérums étudiés, mais par rapport au nombre global de cas positifs par saison, conduiraient aux mêmes conclusions.

En fait, aucune saison n'apparaît véritablement se singulariser. L'explication est peut-être que l'étude n'a pas été suffisamment fine en ne situant pas avec précision la date probable de contamination.

d - Répartition en fonction de la pathologie

a) c'est dans les manifestations pleuro-pulmonaires que s'observe le plus grand nombre d'agglutinations (près de 25 %). Ce résultat doit être tempéré par le fait que l'un des services de Pneumologie de l'hôpital poursuivant une étude des manifestations pleuro-pulmonaires des rickettsioses était, en quelque sorte, "sensibilisé". Il n'est donc pas étonnant que ce

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LA SOUCHE ET DE LA PATHOLOGIE

	E	M	B	Q	Q18	Total
Pneumologie	4	16	13	5	4	42 23,4%
Obstétrique	3	12	10	2	1	28 15,6%
Coeur et vaisseaux	3	7	10	1	1	22 12,2%
Neurologie	1	7	10	2	0	20 11,1%
Dermatologie	1	0	3	1	0	5 2,7%
Ophtalmologie	1	2	0	0	2	5 2,7%
Divers	6	31	15	3	2	57 31,8%
	19 10,6%	75 41,9%	61 34%	14 7,9%	10 5,5%	179

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LA SOUCHE ET DU SEXE

	E	M	B	Q	NéoR.	Total
masculin	9	45	36	8	5	103 57,5%
féminin	10	30	25	6	5	76 42,5%
Total	19 10,6%	75 41,9%	61 34%	14 7,9%	10 5,5%	179

REPARTITION DES MALADES EN FONCTION DE LA SOUCHE ET DE L'AGE

	E	M	B	Q	NéoR.	Total
jusqu'à 14 ans	1	1	6	1	0	9 5%
de 15 à 29 ans	6	27	19	4	3	59 32,9%
de 30 à 44 ans	5	23	14	6	2	50 28,2%
de 44 à 59 ans	3	16	12	3	1	35 19,5%
60 ans et plus	4	8	10	0	4	26 14,5%
Total	19 10,6%	75 41,9%	61 34%	14 7,9%	10 5,5%	179

service soit à l'origine d'un nombre important de sérologies positives, tant il est vrai qu'on ne trouve que ce que l'on cherche. Il n'en est pas moins vrai que tous les auteurs s'accordent à donner une place prépondérante aux manifestations pneumologiques des rickettsioses.

L'étude faite par le service cité précédemment permet de préciser que la majorité des cas ont été découverts après un début fébril brutal et qu'une pleurésie isolée ou accompagnant une atteinte parenchymateuse était fréquente dans le développement de la maladie (230).

Nos conclusions sont comparables et les 42 cas (23,4 %) concernant la pneumologie se répartissent de la manière suivante:

pneumopathies aiguës	15
pleurésies aiguës	8
pleuro-pneumopathies	5
pleuro-péricardites	5
Images radiologiques isolées	3
Cancers broncho-pulmonaires	2
mésothéliome	1
bronchite chronique	1

La répartition des diverses espèces rickettsiennes est superposable à celle de l'ensemble de la pathologie, c'est-à-dire : prépondérance de *R. mooseri* et *R. conori*. Il faut remarquer que la participation de *R. burneti* est faible (5 cas seulement), ce qui va à l'encontre des notions classiques.

b) au second rang de la pathologie rickettsienne, nous trouvons 28 manifestations obstétricales (15,6%) :

avortements	14
morts foetales in utéro	6
accouchements prématurés	4
menace de fausse couche	2
syndrome pré-éclamptique	1
hypertension	1

Les avortements, s'ils sont en nombre important, ne résument pas l'ensemble des problèmes obstétricaux. JAHIER et GAULIARD (213-214) font, sur soixante accidents de grossesse, la même remarque (50% seulement d'avortements) et constatent dans cette série qu'aucune grossesse normale n'a été observée après un premier accident.

GILLET, LAVILLAREIX et collaborateurs (118) montrent, de leur côté, que sur 276 cas réunissant interruption de grossesse et morts néo-natales, 3,25% sont positifs et cela est peu, comparé à l'enquête de GIROUD (139) qui, sur 658 femmes ayant eu une grossesse anormale, trouve 141 sérologies positives (groupe témoin de 100 femmes, 5 % seulement.

Nous ne relevons pas d'hypotrophie foetale dans notre série, alors que JAHIER et GAULIARD, sur l'enquête de 60 accidents, en trouvent 20 % ; mais peut-être doit-on associer hypotrophie et accouchement prématuré : nos résultats sont alors identiques. Quoi qu'il en soit, ces hypotrophies foetales viennent dans les statistiques juste après les avortements par ordre de fréquence ; BARON et collaborateurs (13) les trouvent même au premier rang.

Les causes précédentes mises à part, c'est toute la pathologie obstétricale qui peut être observée et la liste que nous avançons n'est pas limitative.

Ces problèmes gynécologiques et tout particulièrement les avortements à répétition, aux conséquences souvent graves, soulignent la nécessité impérieuse de faire le diagnostic, même tardivement, quand on sait l'efficacité du traitement bien conduit.

L'observation n° 13, sans prétendre être particulièrement démonstrative, est tout de même troublante.

Quant à la responsabilité de telle ou telle rickettsie, nous nous bornerons à constater qu'elle coïncide avec la répartition générale.

La pathologie cardio-vasculaire et la neurologie, par contre, doivent en premier lieu leur présence au chapitre des rickettsioses, à R. conori (environ la moitié des cas).

c) pour ce qui est du domaine cardiaque et vasculaire, 22 cas ont été trouvés (12,2%) :

8 péricardites aiguës
1 péricardite purulente
1 péricardite à rechute
3 cardiomyopathies
3 artérites
2 phlébites
4 divers (infarctus du myocarde, maladie d'Osler etc...)

On voit donc l'importance des péricardites dans ce domaine. Leur nombre est encore plus important si nous ajoutons les 5 pleuropéricardites regroupées au chapitre pneumonologie. La majorité est associée à R. conori et le seul cas cardiologique sur R. burneti (à 1/20) est une phlébite. Ce résultat est quelque peu inattendu, puisque R. burneti est généralement considéré comme étant le principal agent des péricardites rickettsiennes (113). Mais l'agent de la fièvre Q est rare dans la région normande et ne peut donc pas être trouvé fréquemment, même dans ses expressions habituelles. Cette remarque s'applique également à la pathologie pulmonaire.

Plusieurs observations cardiologiques sont rapportées. Elles permettent de se rendre compte qu'il est parfois délicat d'apprécier l'importance du rôle de la rickettsie soupçonnée par l'examen sérologique (observation n° II).

d) En neurologie, sur 20 cas, on a pu observer :

- 5 méningites lymphocytaires
- 5 réactions méningées sans autres renseignements
- 3 crises convulsives isolées chez des enfants
- 2 syndromes de Guillain Barré
- 2 comas
- 2 hémiplésies
- 1 paraplégie spasmodique

Une leçon est difficile à tirer dans ce domaine particulier car tout peut s'observer. Toutefois, les méninges semblent être souvent atteintes, plus souvent même qu'il n'apparaît dans le tableau, car il est fréquent de voir une participation méningée au cours d'une maladie à symptomatologie variée. L'observation n° 3 est, dans ce domaine, démonstrative.

e) La dermatologie et l'ophtalmologie sont peu représentées et ne permettent donc pas de tirer une conclusion valable. En ce qui concerne la dermatologie, nous devons remarquer que toute éruption accompagnant d'autres manifestations pathologiques ne figure pas au rang de la dermatologie mais à celui correspondant à la pathologie associée. Quoiqu'il en soit, jamais au cours de la période 1968-1972, une tache noire, porte d'entrée de R. burneti, n'a été observée.

Cela nous amène à penser plus généralement que dans notre région, la porte d'entrée cutanée est sûrement rare et qu'il doit y avoir d'autres explications que la pénétration par piqure d'insecte hématophage (poux, puces, tiques). La fréquence des pneumopathies serait en faveur de l'inhalation mais quelle importance donner à l'infection par ingestion ?

La pathologie oculaire est variée mais à plusieurs reprises (en particulier les observations n° 3 et 15), une hémorragie sous conjonctivale ou une conjonctivite unilatérales ont été observées au cours d'une maladie fébrile aiguë. Ces manifestations peuvent être la conséquence d'une inoculation par voie oculaire mais il est toujours difficile de l'affirmer.

f) la rubrique "divers" est un tiroir commode où un grand nombre des cas (31,8%) ont trouvé une place. Hormis les quelques cas d'éthylisme, les manifestations digestives et urinaires variées, les hémopathies et les néoplasies etc..., il faut surtout retenir les fièvres isolées, les syndromes grippaux et les angines qui, bien qu'ayant une symptomatologie banale, peuvent avoir une origine rickettsienne. Une rickettsiose est une maladie

infectieuse qui souvent se cache sous des apparences de grippe ; mais ce n'est pas à l'hôpital qu'on soigne généralement les gripes, aussi, cet aspect doit-il être plus fréquent encore parmi la clientèle du médecin de la ville ou de la campagne.

Les rickettsioses hospitalières ne peuvent être, par conséquent, que les aspects compliqués d'une pathologie très souvent bénigne.

e - Répartition en fonction du sexe

Aucune particularité ne se dégage de cette étude. En effet, si les malades masculins apparaissent plus nombreux (57,5%) dans le tableau de répartition des sérologies positives, on voit aussi que les sujets masculins dont la sérologie a été étudiée prédominent dans la même proportion (57%). Il en résulte que les hommes ne sont pas plus atteints que les femmes par les rickettsies.

REPARTITION DES MALADES ETUDIES EN FONCTION DU SEXE ET DE L'AGE

	0 à 14 ans	15 à 29 ans	30 à 44 ans	45 à 59 ans	60 ans et +	Total
Hommes	53	167	215	211	144	789 57%
Femmes	34	244	113	92	111	595 43%
Total	87 6,3%	411 29,6%	328 23,6%	303 21,8%	255 18,5%	1384 100%
Positifs	9 10,3%	59 14,3%	50 15,2%	35 11,5%	26 10,2%	179 12,93%

f - répartition en fonction de l'âge

Le nombre absolu de malades dont la sérologie a été positive ne doit pas faire illusion. Le pourcentage de positivité pour chaque tranche d'âge permet de se faire une idée plus conforme à la réalité. On voit ainsi que les malades de tout âge sont positifs dans des proportions comparables. Cependant, il existe un maximum entre 15 et 44 ans et à l'inverse aux deux extrêmes du tableau, les pourcentages sont sensiblement inférieurs. Les enfants et les vieillards sont-ils moins fréquemment atteints que les autres ? Nous ne le pensons pas. Ceux-ci font sûrement des infections rickettsiennes à la même fréquence que les sujets d'âge moyen mais les formes compliquées sont seulement plus rares.

C-CONCLUSION

Les rickettsioses sont des maladies actuelles, comme en témoigne le nombre important de travaux publiés ces derniers temps.

Il ne faut pas s'attendre, cependant, à ce qu'elles se manifestent sous leurs aspects classiques et, par ailleurs, toute la pathologie est intéressée.

Toutes ces raisons doivent inciter le clinicien à demander l'aide du laboratoire.

Dans ce domaine, la micro-agglutination sur lame de P. Giroud est encore aujourd'hui la méthode la plus intéressante.

Une enquête faite au C.H.R. de CAEN entre avril 1968 et juin 1972 porte sur 1 483 sérums provenant de malades dont la symptomatologie pouvait faire penser à une rickettsiose.

Un lot de 577 sérums de donneurs de sang de la région a fourni le groupe témoin.

Grâce à cette étude, nous pouvons affirmer que l'endémie rickettsienne est une réalité en Normandie, puisque le taux global de positivité est de 12,93% parmi les malades, contre 7,61 % chez les donneurs de sang.

Nous avons eu la surprise de voir que *R. mooseri* est le principal responsable de cette endémie et partage avec *R. conori* 75% de la responsabilité. Une étude épidémiologique plus précise et plus vaste reste à faire.

Par contre, nous ne faisons que constater après d'autres que la pneumologie, la cardiologie, l'obstétrique et la neurologie sont les domaines privilégiés des rickettsioses.

Quelques observations cliniques recueillies dans différents services permettent de montrer, non seulement, quelques aspects de la pathologie rickettsienne moderne, mais aussi les problèmes, pas toujours résolus, que pose l'association d'un syndrome et d'une sérologie positive.

Au total, cette enquête devrait être le point de départ d'une meilleure compréhension des rickettsioses dans notre région.

BIBLIOGRAPHIE

Les références bibliographiques concernant les rickettsioses sont aujourd'hui innombrables. Nous avons dû faire un choix en nous limitant aux articles les plus récents ou à ceux que nous avons consultés d'une part, aux ouvrages fondamentaux d'autre part.

On trouvera des bibliographies très riches notamment dans :

La fièvre Q.P. GIROUX et CAPPONI (1966) réf. n° 151

Du typhus aux rickettsioses. SEIGNEURIN (1968) réf. n° 297

Le numéro du 8 Février 1971 de la Revue de Médecine réalisée sous la direction de P. GIROUD réf. n° 140

1. ABINANTI F.R., WELSH H.H., WINN J.F., LENNETTE E.H. - Q fever studies. XIX. presence and epidemiological significance of *C. burneti* in sheep wool. Am. J. Hyg., 1955, 61, 362-70.
2. ABD-EL-KADER B. - Latence et resurgence dans le typhus murin et certaines rickettsioses. Thèse Méd. Paris 1959.
3. ALAJOUANINE Th., LHERMITTE F., CLAY R., CORBIN J. - Polyradiculonévrite avec dissociation albumino cytologique au cours d'une fièvre Q. Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1960, 76, 329-31.
4. AMOSENKOVA N.I. et al. - Etude expérimentale des rickettsies par les anticorps fluorescents. Voprossi Virusol. 1961, 6, 664-9.
5. ANTOINE G., - Q. fever à symptomatologie atypique : forme éruptive avec hépatomégalie, ascite transitoire et diabète. Algérie Méd. 1957, 61, 991-9.
6. ARFEUX J. - Contribution à l'étude de certaines rickettsialoses, les pararickettsioses (ou néà-rickettsioses). Thèse Méd. Vét. Lyon 1962.
7. ARMAND P., FOLIGUET J.M. - Péricardites avec épanchement au cours d'une fièvre Q confirmée. Rev. Méd. Nancy 1960, 85, 250-4.
8. AUDIER M. GEVAUDAN P., BARBE A., FRANCOIS G. - Discussion sur les rickettsioses à propos d'une observation de pleuro-péricardite aiguë à rechutes avec sérologie positive pour la fièvre Q. Soc. Méd. Marseille 1961.
9. AUPAIX M., FIEVEZ C. - Gangrène cutanée superficielle aiguë et rickettsiose. Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syphiligr. 1969, 76, n° 4, 548-9.
10. AVAKIAN AA. - Nature and position of the rickettsiae in the system of microorganisms. (en russe) Izv. Akad. Nauk. S.S.S.R. (Biol.) 1971, 5, 743-8.
11. BABLET J. - Typhus et fièvre exanthématiques ; rickettsies, vaccination anti-typhique. Biol. Méd. 1942, 32, 1-16.
12. BABUDIERE B. - Techniques de laboratoire pour le diagnostic de la fièvre Q. Monographie de l'O.M.S.F.A.O., Zoonoses, Paris 1954, Masson et Cie, Ed. 218-28.
13. BARON F., DESTAING F. et al. - Rickettsioses, néo-rickettsioses et gravido puerpéralité. Bull. Fédér. Soc. Gynécol. Obstétr. Langue Fr. 1970, 22 n° 1 20-4.
14. BAYLON H., BLOCH F., GIROUD P, GOUMEL H. - Au sujet des manifestations cardio-vasculaires des rickettsioses et de leur évolutivité. Bull. et mém. Soc. Hôp. Paris, 1952, 68, 67-72.
15. BAZEX A., SALVADOR R, BEUREY J.C., ROUSSELOT R. - Les rickettsioses cutanées. Laval Méd. 1963, 34, 744, 61.
16. BAZEX A., SALVADOR R., BEUREY J.C., ROUSSELOT R. - Les manifestations cutanées tardives des rickettsioses. Gaz. Méd. Fr. 1964, 71, n° 12, 2355-67.
17. BAZEX A., SALVADOR R., DUPRE A., PARANT M. - Quelques aspects cliniques des rickettsioses cutanées. Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph. 1960, 67, 994-9.

18. BEDSON S.P., DOWNIE A.W., MAC CALLUM F.O., STUART-HARRIS C.H. - Virus and rickettsial diseases of man. I vol., 383 p. Londres, 1950, Arnold, éd.
19. BERCY J.J. - Rickettsioses atypiques ou autochtones observées en France. A propos de 8 observations. Thèse Méd. Paris 1967, n° 675.
20. BERKOU A. - Latence et resurgence dans le typhus murin et certaines rickettsioses. Thèse Méd. Paris 1959.
21. BERNARD J.J. - Rickettsioses et angiopathies chroniques. La Revue de Médecine 1971, 6, 289-94.
22. BERNARD J.G., GIRIER L., PEROT G.J. - l'Endémie rickettsienne nord-africaine et ses conséquences pour la pathologie métropolitaine. Rev. Méd. Nancy 1960, 85, 211-27.
23. BERNARD J.G., GIROUD P., LAABAN J., MASBERNARD A. - Une observation de thrombo-angéite oblitérante à R. prowaseki. B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris 1959, 75 n° 18-19, 639-42.
24. BERNARD J.G., GIROUD P., MASBERNARD A. - Artérites juvéniles et rickettsioses. Rapport du IIIème Congrès d'Angiologie (San Rémo, 24-28 Sept. 1958) Sipuco Ed., Paris 1959.
25. BERNARD J.G., GIROUD P., PFISTER R., HUGONOT R. - La problème étiologique des thrombo-angéites oblitérantes du jeune adulte. A propos de 7 observations. Sem. des Hôp. 1959, 5, 326-32.
26. BERTRAND L., ROUX J. - Isolement d'une souche de Coxiella burneti à l'occasion d'une rechute de fièvre Q humaine. Ann. Inst. Pasteur Paris 1955, 89, 131-2.
27. BERRAH A. - Etude de trois cas de lésions cardio-vasculaires survenues chez des malades atteints de rickettsiose latente. Thèse Méd. Paris 1960.
28. BERROCHE L. - Réactions de microagglutination et réactions de déviation du complément virales (Résultats sur 1500 malades) Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 672-83.
29. BERTOYE A., JOUBERT L., GUILLERMET F.N. - Sur un foyer autochtone de fièvre boutonneuse à Rickettsie conori ; encéphalite humaine grave et rôle épidémiologique probable de la poule. Bull. Soc. Sci. Vét. Lyon 1968, 70 n° 3, 229-39.
30. BERTOYE A., ROYER J., GUILLERMET F.N., GARIN J.P., VINCENT P., JOUBERT L. - Trois cas graves de rickettsioses humaines à R. conori sans transmission entomologique avérée. Bull. Acad. Vétér. Fr. 1970, 43 n° 6 247-56.
31. BERTRAND-FONTAINE (Mme), SCHEIDER J., RIVRON J. - Premier cas de "Q fever" (maladie de Derrick et Burnet) observé à Paris. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1949, 65, 1432-37.
32. BIERENT P. - Au sujet des lésions oculaires provoquées par des rickettsies et des néo-rickettsies. Bull. Soc. Path. Exot. 1966, 59, 167-72.

33. BIERENT P. - Les affections oculaires des rickettsioses chroniques. La Revue de Médecine 1971, 6, 334-6.
34. BLANC G. - La vaccination contre le typhus exanthématique. Ann. Méd. 1937 42, 440-62.
35. BLANC G. - Epidémiologie de la Q fever (coxiellose) Maroc Méd. 1954, 33, 354
36. BLANC G., BRUNEAU J. - Un réservoir de la Q fever en Algérie, la tique bovine *Hyalomma mauritanicum*. Bull. Acad. Nat. Méd. 1949, 133, 115-17.
37. BLANC G., BRUNEAU J., POTROT R., DELAGE B. - Quelques données sur la Q fever expérimentale. Bull. Acad. Nat. Méd. 1948, 132, 243, 50.
38. BLANC G., MARTIN L., MAURICE A. - Présence du virus de la Q fever dans le Maroc méridional. Bull. Acad. Nat. Méd. 1947, 131, 7-8.
39. BLANC G., MARTIN L., MAURICE A. - Le mérion "*Mériones shawi*" de la région de Goulimine est un réservoir de virus de la Q fever marocaine. C.R. Acad. Sc., 1947, 224, 1673.
40. BOGACZ J. - Contribution à la chimioprophylaxie du typhus expérimental. Thèse Sciences Paris 1954.
41. BONDUELLE M., GIROUD P., LORMEAU G., ACAR J., ZALZAL P. - Polyradiculonévrite à hyperalbuminorachie et pleiocytose après piqure d'insecte. Réactions positives pour *Rickettsia conori*. Rev. Neurol. 1968, 119 n° 2, 244-7.
42. BONNET J.L., MARIGNY G., de - Forme monosymptomatique de rickettsiose à *R. conori* à atteinte oculaire pure. Bull. Soc. Path. Exot. 1970, 62 n° 5 1006-11.
43. BOQUIER - Sur un cas de fièvre boutonneuse dans l'ouest de la France. Sem. Hôp. 1955, 31, 2340-2.
44. BOSMAN DD. et al. - Non-endoparasite transmission of salmon poisoning disease of dogs. J. Amer. Vet. Med. Ass. 1970, 156, 1907-10.
45. BOUCHE C. - Péricardites à rickettsia. Thèse Méd. Toulouse 1959, 48 p.
46. BOUMEDIENE C. - Contribution à l'étude clinique de la fièvre boutonneuse. Thèse Doct. Méd. Alger 1968.
47. BONDUELLE M., LORMEAU G. - Les manifestations neurologiques des rickettsioses. La Revue de Médecine 1971, 6, 314-22.
48. BOUR H., ROMAN M., PASQUIER P. - Les résurgences du typhus épidémique. Un cas de maladie de Brill provoqué par une grippe. Presse Méd. 1960, 68 n° 54, 2087-8.
49. BOURLAUD J. - Syndromes pseudo-grippaux de type épidémique observés aux Kerkoulen chez des Européens au cours de l'hiver et du printemps austral. Résistance des Comoriens. Bull. Soc. Path. Exot. 1957, 50, 870-6.
50. BOZEMAN FM. et al. - Sérologie évidence of *R. canada* infection of man. J. Infect. Dis. 1970, 121, 367-71.
51. BREUIL Katy née BEGHIN - Rickettsioses autochtones. Thèse Méd. Bordeaux 1968, n° 80.

52. BREZINA R. - Advances in rickettsial research. *Cun. Top. Microbiol. Immun* 1969n 47, 20-39.
53. BRILL N. - A study of seventeen cases of a disease clinically resembling typhoid fever, but without the Widal reaction. *N. Y Méd. Jour.* 1898.
54. BRILL N. - Pathological and experimental data from a further study of an acute infections disease of unknown origine. *Am. Jour. Med. Sc.* 1911, 142 196
55. BROCARD H., LAPLANCHE C. - Les pneumonies atypiques à rickettsies. *Rev du Prat.* 1954, 4, 1463-9.
56. BRUMPT E. - Une importante endémie récemment découverte dans le bassin méditerranéen, "la Q fever". *Press. Méd.* 1947, 55, 81-82 et 112-114.
57. BRUMPT L. - Fièvre Q., *E. M. C.* 1960, 6105, F 10 5-6.
58. BULLETIN DE LA SOCIETE DE PATHOLOGIE EXOTIQUE - Réunion d'information sur les rickettsioses et leurs complications vasculaires. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1963, 56, n° 4, 565-852.
59. BURNET F.M., FREEMAN M. - Experimental studies on the virus of Q fever *M. J. Australia*, 1937, 2, 299.
60. BURNET F.M., FREEMAN M. - A comparative study of rickettsial strains from an infection of ticks in Montana (U.S.A.) and from Q fever. *M. J. Australia*, 1939, 2, 887-91.
61. BURNET F.M., FREEMAN M., DERRICK E.H., SMITH D.J.W. - The search for immunological relationship between Q fever and other rickettsioses. *M. J. Australia*, 1939, 51, 7-8.
62. GALIA F.M. et al. - Rocky Mountain spotted fever. Laboratory infection in a vaccinated individual. *JAMA* 1970, 211, 2012.
63. CAPPONI M. - Les vaccinations antirickettsiennes et leurs applications pratiques. *Rev. Méd. et Hygiène d'Outre-Mer* 1963, 315, 18-24.
64. CAPPONI M. - Application de la technique d'immuno-fluorescence au diagnostic des rickettsioses. *Arch. Inst. Pasteur Algérie* 1964, 42, 52-9.
65. CAPPONI M. - Valeur de l'immuno-fluorescence indirecte pour le diagnostic sérologique des rickettsioses. *Ann. Inst. Pasteur Paris* 1966, 111, 458-69.
66. CAPPONI M. - Interprétation des réponses sérologiques dans les rickettsioses. *Méd. Trop.* 1969, 29, n° 4, 504-7.
67. CAPPONI M. et al. Etude immunologique d'un cas de fièvre boutonneuse accidentelle. *Bull. Soc. Path. Exot.* 1971, 64, 259-65.
68. CAPPONI M. - L'immunité dans les rickettsioses. *Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur, Paris VII*, 165-77. 5ème édition révisée. CDU PARIS. 1971.
69. CAPPONI M., GAMET A. - Comparaison de quelques milieux pour la culture des rickettsies et d'éléments voisins. *Ann. Inst. Pasteur Paris.* 1962, 103 75-83.
70. CAPPONI M. GIUNTINI J., KAWZL K. - Techniques de purification des rickettsies vivantes. *Ann. Inst. Pasteur Paris* 1971, 121, n° 1, 43-8.

71. CAPPONI M., KEIDAR I. - Culture de *R. burneti* sur cellules KB et conservation du pouvoir pathogène. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 8-12.
72. CARRERE L., ROUX J. - Recherches sur la fièvre Q dans la région de montpelliéraine. Ann. Inst. Pasteur Paris, 1954, 87, 460-2.
73. CHARPIN - Rickettsioses autochtones. Rev. Prat. 1958, 8, 3469-78.
74. GIACCIO G. - Formation des agglutinines antirickettsiennes et chimiothérapie. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 4, 826-9.
75. CINQ-FRAIS R. - Essais sur l'épizootiologie des infections néo-rickettsiennes animales (enquête sérologique chez les bovins.) Thèse vétérinaire Alfort 1966.
76. CLAUSNER D. - Epidémiologie des rickettsialoses en Afrique Méditerranéenne. Ecologie des tiques vectrices. Thèse Méd. Vét. Toulouse 1970, n° 40.
- 76 bis. CLUZEL R., MONTMEAT J., CLUZEL M. ? VAURS R. - Etude de la réaction de microagglutination des rickettsies dans le diagnostic des rickettsioses. A propos de 500 sérums. Clermont Med. 1966, 14, n° 66, 341-5.
77. COONROD J.D. et al. - Lymphocyte transformation in rickettsioses. J. Immunol. 1971, 106, 209-16.
78. COUDERT J., GATE S. - Enquête sur la fièvre Q dans la région lyonnaise. Presse Méd. 1952, 60, 837-40.
79. CHIAVERINI C. - Rôle des rickettsioses atypiques ou inconnues dans la pathologie cardiaque. Thèse Méd. Paris 1961.
80. COJA N., CAJAL M. RATEV D. - Etiologie rickettsienne et pararickettsienne de la mortalité néo-natale. Obstétrique et Gynécologie, 1964, XIII, n° 4.
81. CAJAL M., et al - Rôle des rickettsies et des pararickettsies en pathologie de la grossesse. I. A propos des rapports entre les rickettsioses et les pararickettsioses de la mère et la mortalité néo-natale. II. A propos des rickettsioses et des pararickettsioses maternelles et des malformations congénitales. Studii cer. Inframicrobiol, 1962, 13, n° 6, 657-73.
82. CONSTANTINESCO N., FRANCHE M. ZAVATE D., MICU I. - Etude comparative des récidives et des primo-infections dans le typhus exanthématique. Presse Méd. 1965, 73, 771-5.
83. CORDIER J. - Uvéite à fièvre Q. Bull. Soc. Opht. France 1958, 593-5.
84. CROIZIER G. et al. - Démonstration et comparaison des antigènes extraits des formes géantes etc... Technique de purification des rickettsies vivantes. Ann. Inst. Pasteur Paris 1971, 121, 43-8 et 87-92.
85. DEBEVER J. - La microagglutination des rickettsioses (méthode de P. GIROUD) Etude critique et statistique de 1500 réactions. Thèse Méd. Nancy 1961.
86. DEBEVER J., DEBRY J., FOLIGUET J.M. - La microagglutination des rickettsioses (méthode de P. GIROUD). Etude critique et statistique de 1500 réactions. Biol. Méd. 1962, 51, 565-82.
87. DEFRANCE M. - Données nouvelles sur l'artérite dite juvénile et son étiologie Thèse Méd. Rennes 1960.

88. DELCOURT J. GIROUD P., COULON M. - Premier cas de "fièvre Q" (maladie de Derrick-Burnet) contractée dans le département de la Seine. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris 1951, 7 et 8, 270-6.
89. DELLOUE M., LEBRAS M. - A propos d'un cas de pleurésie séro-fibrineuse d'origine rickettsienne. Méd. Trop. 1970, 30, n° 4, 542-6.
90. DELPY P. PAILLET R. - La fièvre boutonneuse méditerranéenne. A propos d'un cas diagnostiqué dans un foyer traditionnel. Méd. Trop. 1969, 29, n° 1 91-6.
91. DERRICK E.H. - Q fever, a new entity. M.J. Australia 1937, 2, 281-99.
92. DERRICK E.H. - Rickettsia burneti : the cause of Q fever. M.J. Australia 1939, 94, 399-403.
93. DESMET M. - Les "rickettsialoses" animales. Essai de classification. Thèse Méd. Vét. Lyon 1954.
94. DUCROISET B. - Un nouveau cas de rickettsiose à R. conori observé en Auvergne. Rev. Path. Comp. 1968, 68, n° 799, 357-9.
95. DUCROISET B. - Un cas de rickettsiose à R. mooseri d'origine professionnelle probable chez un plâtrier-peintre. Arch. Mal. Prof. 1968, 29 n° 12, 710-2.
96. DUCROISET B. - Trois observations de rickettsiose à R. mooseri. Rev. Path. Comp. 1968. n° 798, 287-90.
- 97/ DUCROISET B. - Syndrome rickettsien à R. conori constaté chez des buveurs de lait. A propos de deux cas observés dans le Cantal. Rev. Path. Comp. 1968 68, n° 798, 291-3.
98. DUGOIS P., AMBLARD P., IMPERT R., BIGNICOURT B. de, SEIGNEURIN J.M. - Artérite distale multiplie avec nécrose des pouces d'origine rickettsienne. Lyon Méd. 1969, 222, n° 39, 709-10.
99. DUMAS R., TROUILLAS P., PERROUDON Mlle, SCHOTT B., GIRARD P.F. - Hémiplegie par artérite sylvienne ; origine rickettsienne discutée. J. Méd. Lyon 1971, 52, n° 1210, 945-8.
100. DUPERRAT B. - Les rickettsioses cutanées. La Revue de Médecine 1971, 6, 308-13.
101. DURAND P., GIROUD P. - Essais de vaccination contre le typhus historique au moyen des rickettsies tués par le formol (souches pulmonaires). C.R. Acad. Sc. Paris 1940, 240, 493-6.
102. DURRIEU de MADRON R. - Contribution à la recherche de l'étiologie rickettsienne dans les artérites des membres inférieurs au Maroc. Thèse Méd. Bordeaux 1959.
103. DUVERNE J., MOUNIER R., PERRE Mme. - Rickettsiose à manifestations cutanées rares et polymorphes avec plasmocytose diffuse. Bull. Soc. Fr. Dermatol. syphiligr. 1968, 75, n° 3, 380-2.
104. EQUY C. - Péricardites aiguës bénignes récidivantes. Thèse Méd. Paris 1964.

105. ENTWISTLE PF et al. - The ultrastructure of a rickettsia pathogénic to a saturnid moth. J. Gen. Microbiol. 1968, 54, 97-104.
106. FABIANO G. - Sur les leucocytes du sang périphérique chez les malades atteints de typhus exanthématique. C.R. Soc. Biol. 1945, 139, 700.
107. FERRANDON R. - Rickettsioses et néo-rickettsioses. Thèse Méd. Paris 1957 n° 26.
108. FIELD EJ. et al. - Rickettsial antibodies in multiple sclerosis. Brit. Med. J. 1970, 1, 30-2.
109. FOLIGUET J.M. - Agglutinines naturelles et agglutinines post-vaccinales antirickettsiennes chez l'homme. Revue d'Immunologie 1960, 367-87.
110. FOLIGUET J.M. - Le laboratoire dans les rickettsioses. Sem. Hôp. Paris 1962, 38, 457-67.
111. FOLIGUET J.M. - Méthodes et techniques. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56 660-71.
112. FUMAT B. - Arthropathies rickettsiennes et néo-rickettsiennes. La Revue de Médecine 1971, 6, 323-7.
113. GAQUIERE A. - Complications cardiaques des rickettsioses. La revue de Médecine 1971, 6, 295-302.
114. GERBAUT P. de. LAVERGNE E., LORRAIN J., JEANDIN F. - A propos de 4 cas de néo-rickettsioses découvertes en Lorraine. Rev. Méd. Nancy 1959, 84 177-85.
115. GERVAIS D. - Contribution à l'étude des manifestations neurologiques des rickettsioses en France. Thèse Méd. Paris 1961.
116. GEVAUDAN P., CHARREL J. - Q fever (maladie de Derrick et Burnet) et néo-rickettsioses en Provence. Bull. Acad. Nat. Méd. 1962, 146, 723-8.
117. GIL R., LEFEUVRE J.P., SUDRE V. - Meningo-polyradiculonévrite après piqûre de tique. Réactions positives à R. conori. Importance des séquelles motrices. Bordeaux Méd. 1969, 2 n° 7-8, 1575-7.
118. GILLET J.Y., LAVILLAUREIX J., KELLER B., RIHM G., WOLFF F. - Incidence étiologique des infections à rickettsies et à coxsackies dans les interruptions de grossesse : enquête sérologique. Bull. Fédr. Soc. Cynécol. Obstétr. langue fr. 1969, 21 n° 2, 213-6.
119. GIRARD G. et al. - Zoonoses bactérienne et rickettsienne. Bull. Soc. Path. Exot. 1969, 62, 200-14.
120. GIROUD P. - Au sujet de l'épidémie de fièvre Q survenue aux tris postaux de Moulins et de Montluçon (Exposé fait devant les Médecins de la Santé et de l'Hygiène publique des Départements, 9 Juin 1952. Réunion des Directeurs d'Hygiène des divers départements).
121. GIROUD P. - Le chapitre des rickettsioses où commence-t-il, où finit-il ? Rec. Méd. Vét. 1955, 131, 867, 86.

122. GIROUD P. - Enseignements donnés par le typhus évoluant ou n'évoluant pas chez des sujets en famine. Incubations prolongées, resurgences et apparition des lésions cardio-vasculaires. Rev. Méd. Française 1955, 36, 87.
123. GIROUD P. - Au sujet de la chimiothérapie et de la chimioprophylaxie des infections rickettsiennes et néo-rickettsiennes. Journées médicales internationales de Vérone, 4 Sept. 1955.
124. GIROUD P. - Epidémiologie des néo-rickettsioses. Bull. Soc. Path. Exot. 1958, 51, 735-41.
125. GIROUD P. Les infections néo-rickettsiennes. Proc. 6th Int. Congr. Trop. Méd. and Malar. 1959, 5, 667-70.
126. GIROUD P. - Lésions articulaires aiguës et réactions vis-à-vis d'antigènes néo-rickettsiens. Rev. Rhumatisme et Mal. Osteo-Articulaires 1959, Année 26 n° 12, 772-73.
127. GIROUD P. - Avortements et infections rickettsiennes et néo-rickettsiennes inapparentes. Bull. Acad. Nat. Méd. 1959, 413, n°s 21-22 et 23, 496.
128. GIROUD P. - Peut-on parler d'affections rhumatismales inflammatoires d'origine infra-microbienne, néo-rickettsienne, ou rickettsienne ? Cahiers Collège Méd. (Rhumatologie et Thérapeutique) 1962, n° 6.
129. GIROUD P. - Remarques sur l'étiologie rickettsienne de la sclérose en plaque. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 803-4.
130. GIROUD P. - Néo-rickettsioses. Maladies infectieuses, EMC 1963, 8077 T 10 1-6.
131. GIROUD P. - Quand doit-on suspecter une infection rickettsienne et comment la dépister avec certitude ? Bull. liaison Asso. des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, Paris, 1963, 16, 216-25.
132. GIROUD P. - Immunologie des rickettsioses. Cours d'immunologie générale et de sérologie de l'Institut Pasteur Paris, 1964, T. VI, 987-96.
133. GIROUD P. - Réactions allergiques vis-à-vis des antigènes rickettsiens ou proches : montée des anticorps, agglutinations spécifiques, élargissement du spectre, réactions focales. Bull. Acad. Méd. 1966, 150, 30-32.
134. GIROUD P. - Troubles de la gestation dans les espèces humaines et animales dûs aux rickettsies et aux néo-rickettsies. Revue de Path. Comp. 1966, 3, 5, 778, 358-64.
135. GIROUD P. Les anthroponoses rickettsiennes et néo-rickettsiennes. Gaz. Méd. 1966, 73, 3623-31.
136. GIROUD P. - Développement des découvertes de Charles Nicolle concernant les rickettsioses. Ann. Hyg. L. Fr. 1967, 3, 77-82.
137. GIROUD P. - Comment se présentent actuellement les infections rickettsiennes ou proches ? Presse Médicale 1968, 76, 6, 259,-62.
138. GIROUD P. - L'importance des zoonoses rickettsiennes ou néo-rickettsiennes est démontrée dans la pathologie humaine et animale. Maroc Méd. 1969 49, n° 524, 279-87.

139. GIROUD et al. - Infections rickettsiennes inapparentes et les désordres de la reproduction. Bull. Acad. Nat. Méd. 1970, 151, 503-6.
140. GIROUD P. - Les rickettsioses et néo-rickettsioses en pathologie moderne. Présentation Numéro réalisé sous la direction de P. Giroud de l'Institut Pasteur de Paris. La Revue de Médecine 1971, 6, 285-8.
141. GIROUD P., BOIDE D., HUMANN H., FAUCHEUX R. - Deux épidémies de fièvre Q ; le rôle des poussières. Bull. Acad. Méd. 1953, 137, 29-31.
142. GIROUD P., BOIDE D., LEGAC - L'épidémiologie de la fièvre Q. Revue d'Hyg. et de Méd. Soc. 1954, 2, 11.
143. GIROUD P., BOYER J. et al. - La latence dans le typhus exanthématique. Ann. de Méd. 1952, 53, n° 1, 1-44.
144. GIROUD P., BOYER J. et VARGUES R. - Les rickettsioses latentes. Dédutions épidémiologiques et prophylactiques. Paris Méd. 1950, 40, 413-22.
145. GIROUD P., BOYER J. et VARGUES R. - A propos de quelques cas du typhus exanthématique survenus chez des sujets non parasités. Presse Médicale 1950, 20, 334-36.
146. GIROUD P., CAPPONI M. - Problèmes cliniques nouveaux posés par les rickettsioses. Méd. et Hyg. 1960, 18, 712-13.
147. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS - Le diagnostic sérologique des rickettsioses et des affections proches. Ann. Biol. Clin. 1961, 19.
148. GIROUD P., CAPPONI M. - Le diagnostic des rickettsioses. Traité de biologie appliquée de H.R. Olivier. T. II, 1963, 431-61.
149. GIROUD P., CAPPONI M. - Rickettsioses - Généralités E.M.C. - Maladies infectieuses. T. II, 1963, 8077 G10, 1-6.
150. GIROUD P., CAPPONI M. - Diagnostic des rickettsioses humaines. Lepine, Technique de laboratoire en virologie humaine. Masson Edit. 1964, 792-811.
151. GIROUD P., CAPPONI M. - La fièvre Q ou maladie de Derrick et Burnet. Edit. Méd. Flammarion, Coll. Institut Pasteur Paris, 136.
152. GIROUD P., CAPPONI M. - Rickettsies et éléments proches. Techniques en bactériologie par G.L. Daguet et Coll. Flammarion Médecine, Sciences 1972, fasc. III.
153. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - Ce que la recherche systématique des rickettsioses nous a appris. Bull. Acad. Nat. Méd. 1965, 149, 56-61.

154. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - Comparaison de diverses réactions sérologiques au cours d'infections à R. burneti. Bull. Soc. Path. Exot. 1965, 58, 29-33.
155. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N., COLAS-BELCOUR J., MASSON R. - Mise en évidence d'une façon presque constante sur des tiques de l'Est de la France de l'antigène du groupe boutonneux pourpré et isolement des souches. C.R. Acad. Sc. 1962, 255-611-12.
156. GIROUD P., CAPPONI M., RAGEAU J. - Le typhus épidémique peut-il se conserver en dehors du pou et de l'homme, son véritable réservoir. Bull. Org. Mond. Santé 1966, 35, 119-22.
157. GIROUD P., DEPARIS M., SARRAZIN A., ARDAILLOU A. - Etude clinique, épidémiologique et biologique des rickettsioses et des néo-rickettsioses en France. A propos de 7 observations. Sem. Hôp. Paris 1956, 32, 3073-3078.
158. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - Les zoonoses rickettsiennes et néo-rickettsiennes. Concours Méd. 1961, 19, 2707-709.
159. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - Rickettsioses et lésions cutanées en dehors de syndromes fébriles. Bull. Soc. Path. Exot. 1962, 55, 958-62.
160. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - De la maladie inapparente ou latente aux maladies atypiques et aux maladies classiques. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 793,803.
161. GIROUD P., DOBY J., CAPPONI M., DUMAS N. - Comportement sérologique de certains rongeurs et petits mammifères sauvages de France vis-à-vis d'antigènes rickettsiens ou proches, néo-rickettsiens ou groupe psittacose. Livre jubilaire Pr. Nicolau, Bucarest, 1965.
162. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N. - Réactions sérologiques vis-à-vis des cinq antigènes majeurs rickettsiens et des antigènes néo-rickettsiens sur des animaux domestiques d'Europe, d'Afrique, d'Extrême-Orient et de Guyane. Bull. Acad. Nat. Méd. 1966, 150, 84-87.
163. GIROUD P., CAPPONI M., DUMAS N., COLAS BELCOUR J. - De la fièvre boutonneuse méditerranéenne au groupe boutonneux pourpré. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 629-37.
164. GIROUD P., CIACCIO G. - Les rechutes sérologiques des rickettsioses : typhus épidémique, typhus murin, fièvre Q. Bulletino I.S.M. 1952, 31.
165. GIROUD P., CIACCIO G., DUMAS N. - Influence de la cortisone sur les réactions locales et générales. Cas de l'antigène du groupe boutonneux pourpré. Bull. Soc. Path. exot. 1959, 52, 568.
166. GIROUD A., GIROUD P., MARTINET M., DELUCHAT C. - Infections rickettsiennes inapparentes et troubles de la reproduction.

Bull. Acad. Nat. Méd. 1967, 151, 503-506.

167. GIROUD A., GIROUD P., MARTINET M., VARGES R. - Répercussions graves des maladies inapparentes. Bull. Soc. Path. Exot. 1951, 44, 563-70.
168. GIROUD P., GIROUD M.L. - Agglutination des rickettsies, test de seroprotection et réaction d'hypersensibilité cutanée. Bull. Soc. Path. Exot. 1944, 37, 84-92.
169. GIROUD P., GOULON M., - Maladie de Derrick et Burnet ou "fièvre Q " en France. Bull. Inst. Nat. Hyg. 1952, 7, 877-883.
170. GIROUD P., JADIN J. - Phases maxima des anticorps spécifiques au cours d'une rickettsiose déterminée. C. R. Soc. Biol. 1947, 141, 237.
171. GIROUD P., JADIN J. - Comparaison entre différents tests pour le diagnostic de la fièvre Q, réactions allergiques, fixation du complément et agglutination des rickettsies. C.R. Acad. Sc. 1950, 230, 2347-2348.
172. GIROUD P., JADIN J. - Importance des micro-agglutinations pour le diagnostic sérologique des infections provoquées par des éléments virulents à la limite des rickettsies. C. R. Soc. Biol. 1954, 148, 1157-1158.
173. GIROUD P., JADIN J. - Infection latente et conservation de *R. burneti* chez l'homme ; le rôle du pou. Bull. Soc. Path. Exot. 1954, 47, 764-765.
174. GIROUD P., JADIN J. - Syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter et réactions sérologiques constatées vis à vis d'antigènes néo-rickettsiens ou proche de la psittacose. Bull. Acad. Nat. Méd. 1959, 143, 589-591.
175. GIROUD P., JADIN J., CREEMERS J., JADIN J.M. - Ultra structure des corps homogènes et des corps cloisonnés au cours des infections rickettsiennes. C.R. Acad. Sc. Paris 1968, 266, 428-429.
176. GIROUD P., LE GAC P., JADIN J., GAILLARD J.A. - Les tests cutanés dans l'étude des cinq rickettsioses majeures : typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe boutonneux pourpré, fièvre Q, fièvres du groupe oriental. Bull. Soc. Path. Exot. 1952, 45, 632-45.
177. GIROUD P., JADIN J., ROGER F. - Mise en évidence dans le sang d'une hépatite épidémique d'un agent infectieux de 300 milli-microns qu'on peut classer à la limite des rickettsies, à côté du groupe de la psittacose. C. R. Acad. S. 1955, 240, 468-70.

178. GIROUD P., LE GAC P. - Parenté sérologique de la fièvre bouton-
neuse et du typhus épidémique. C. R. Soc. Biol. 1948, 142, 436-38.
179. GIROUD P., LE GAC P., ROGER F., LE HENAFF A., LEMAIGRE C.- Les
pneumopathies des rickettsioses du groupe boutonneux pourpré.
Bull. Soc. Path. Exot. 1953, 46, 655-59.
180. GIROUD P., LE GAC P., ROGER F. - Peut-on comparer les résultats
obtenus par les réactions allergiques (test d'hypersensibilité),
la fixation du complément et l'agglutination de Rickettsia
burneti (Bull. Soc. Path. Exot. 1953, 46, 653-55.
181. GIROUD P., MASSIN M., CROUZET J. - Réactions allergiques et
montées des anticorps au cours du trachome aigu ou ancien, en
dehors de toute possibilité de contamination massive, dans un
pays où le trachome a disparu depuis de nombreuses années. Bull.
Mém. Soc. Franc. Ophtalm. 1960, 385-92.
182. GIROUD P., PANTHIER R. - Adaptation au poumon de lapin des
rickettsies du typhus historique. Ann. Inst. Pasteur Paris,
1942, 68, 381-91.
183. GIROUD P., PFISTER R., DULAC P. - A propos d'une épidémie de
fièvre Q aux îles Kerguelen. Le problème du diagnostic rétros-
pectif. Bull. Soc. Path. Exot. 1957, 50, 877-78.
184. GIROUD P., ROGER F. - Constatations sérologiques concernant les
rickettsies vraies ou les néo-rickettsies, faites en pays divers,
au cours de lésions oculaires aiguës, à type de chorio-rétinite,
s'accompagnant ou non de réactions méningées. Bull. Soc. Path.
Exot. 1955, 48, 582-87.
185. GIROUD P., ROGER F., CAPELIN A., CHAUGNE Q., - L'épidémiologie
des infections provoquées par les néo-rickettsies peut se faire
par l'étude sérologique systématique de maladies spontanées
constatées aussi bien en France qu'en Afrique. Bull. Soc. Path.
Exot. 1955, 48, 162-66.
186. GIROUD P., ROGER F., DUMAS N. - Contribution à l'étude des
néo-rickettsioses. L'évolution des anticorps au cours des diverses
maladies de l'homme et des animaux. Bull. Soc. Path. Exot. 1955,
48, 21-24.
187. GIROUD P., ROGER F., DUMAS N. - Comparaison des résultats obtenus
avec Rickettsia Burneti en micro-agglutination sur lame et en
fixation du complément. Bull. Soc. Path. Exot. 1955, 48, 800.
188. GIROUD P., ROGER F., DUMAS N. - Certains avortements chez la
femme peuvent être dûs à des agents situés à côté du groupe de
la psittacose. C. R. Acad. Sc. 1956, 242, 697-99.

189. GIROUD P., ROGER F., VALLEE A., ROGER A. - Le virus de l'avortement de la brebis. Premiers isollements en France. Mise au point d'un procédé microscopique rapide de diagnostic. Bull. Acad. Vét. 1956, 29, 395-401.
190. GIROUD P., SIMON J.P., POTENTIER J., CASSAIGNE (Mme) POUCHELE E. - Une petite épidémie de fièvre Q dans une maison maternelle nous amène à étudier le bétail environnant. Bull. Acad. Nat. Méd. 1966, 150, 74-75
191. GIROUD P., VERMOREL M., BIERENT P. - Les tests allergiques permettent une étude plus approfondie des infections rickettsiennes ou néo-rickettsiennes passées ou en évolution mineure, contractées de façon apparente ou inapparente. Bull. Soc. Path. Exot. 1966, 59, 2, 161-67.
192. GOL'DIN R.B. et al. - Unification and increasing the efficacy of the serological diagnosis of rickettsiosis and ornithosis with the aid of the indirect fluorescent antibody technic. (en russe) Voennomed Z h. 1967, 2, 74-79.
193. GOL'DIN R.B. et al. - The use of killed corpuscular antigens in the immunoluminescent diagnostic of various rickettsioses. (en russe) Tr. Leningr. Inst. Epidem. Mikrobiol. Pasteur 1966, 29, 230-37.
194. GOL'DIN R.B. et al. - Evaluation of the specificity and results of an immunofluorescent study of infection among wild rodents and Ixodes ticks by the agent of North Asian tick-borne rickettsiosis. (en russe) Zh. Mikrobiol. 1969, 46, 31-7.
195. GOL'DIN R.B. - Principales and methods for obtaining rickettsiosis and ornithosis sera for preparation of standard fluorescent conjugates. (en russe) Tr. Leningr. Inst. Epidémiol. Mikrobiol. 1970, 37, 155-70.
196. GOLINEVITCH H. et al. - Antigène soluble purifié de R. prowaseki. Rev. Imm. 1969, 33, 229-58.
197. GRAU, GROSSETETE, JAGERSCHMIDT - Quelques cas de rickettsioses dans l'Ouest de la France. Soc. Méd. Mil. Franç. 1958, 52, n° 7, 240-44.
198. GRIST N.R. - Complications cardio-vasculaires dues à la fièvre Q et autres rickettsioses. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 864-890.
199. GRIST N.R. - Rickettsial antibodies in multiple sclerosis. Brit. Méd. J. 1970, 1, 363-64.
200. GUDIMA O.S. - Structural organization of Rickettsia. Vestu. Akad. Med. Nauk SSSR 1969, 24, 35-40. (en russe).

201. GUDIMA O.S. - Cytopathie aïtun of Rickettsia (review) (en russe) Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 1971, 48, 39-44.
202. GULEVSKALA S.A. et al. - Une étude au microscope électronique de R. prowaseki. (en russe) Zh. Mikrobiol. Epidemiol, Immunobiol 1970, 47, 82-5.
203. GUTZU E., SURDAN C., ATHANASTIU P., PEIVLESCU P., PASCARU A., COPELOVICI Y. - La lymphadénite mésentérique primitive rickettsienne. Bull. Soc. Path. Exot. 1968, 61, n° 5, 752-9.
204. GUYARD M., PERDRIEL G. - La responsabilité des rickettsioses en pathologie oculaire. Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtalm. 1960, 503-8.
205. HEBER SUFFRIN A. - Les rickettsioses endémiques, considérations chimiques et biologiques à propos de quatre cas observés en métropole. Thèse Méd. Paris 1958.
206. HERREMAN G. - Endocardites subaiguës et rickettsiose. Etude critique à propos d'une observation. Thèse Méd. Paris 1966.
207. HERREMAN G. - Endocardites et rickettsioses. G.M. de France 1968, 75, 779-90.
208. HIGASHI N. - Recent advances in electron microscope studies on ultra structure of rickettsiae . ZBI Bakt (Orig) 1968, 206, 277-83.
209. HILDENBRAND J.V. - Du typhus contagieux, suivi de quelques considérations sur les moyens d'arrêter ou d'éteindre la peste de guerre. Un vol. Paris 1811.
210. HONE F.S. - A serie of cases closely resembling typhus fever. M.J. Australia 1922, 1, 1-13.
211. HULIN F. - Contribution à l'étude des rickettsioses, anthroponozoonoses. A propos du rôle épidémiologique probable de la poule dans un cas d'encéphalite humaine à Rickettsia conori. Thèse Doct. Vétér. Lyon 1970.
212. JADIN J., GIROUD P., PEENE H. - Pneumopathies et néo-rickettsioses. Bull. Soc. Path. exot. 1960, 53, 135-39.
213. JAHIER J. et al. - Le rôle des Rickettsioses et néo-rickettsioses en pathologie obstétricale. Sem. Hôp. Paris 1970, 46, 1730-1.
214. JAHIER J., GAULIARD M., PELIKAN P., BARBIER J.L. - Manifestations gynécologiques des rickettsioses et néo-rickettsioses. Rev. Fr. Gynécol. Obstétr. 1970, 65 n° 11, 611-8. 33 réf.
215. JANBON M., BERTRAND L. - La fièvre Q. Son existence dans le Languedoc méditerranéen. Données épidémiologiques. Rev. Path. Gén. Physiol. Clin. 1956, 674, 117-130.

216. JOUBERT L. - Les rickettsioses, zoonoses d'entretien. Rev. Méd. Vétér. 1969, 120 n° 3, 221-34.
217. KERJEAN R. - Contribution à l'étude des complications cardiovasculaires des rickettsioses. Thèse Méd. Rennes 1959.
218. KIREEVA R.I. - Several indices of blood coagulation and fibrinolytic activity in tick transmitted rickettsiosis (en russe) Sov. Méd. 1970, 33, 59-62.
219. LAVILLAUREIX J., REEB E. - Etude sérologique de l'endémie rickettsienne en Alsace de 1964 à 1966. Strasbourg Méd. 1968, 19 n° 4, 426-8.
220. LEDRU J., BONNET, EYMARD J., RACHAIL M. - Formes atténuées des rickettsioses, résurgences, réactions anamnestiques. (à propos de 19 observations cliniques). Journal de Méd. Lyon 1964, 2093-99.
221. LEFEBVRE M. - Contribution à l'étude des avortements et de la mortalité prénatale. Le rôle étiologique possible des rickettsioses et néo-rickettsioses à évolution inapparente. Thèse Méd. Paris 1962.
222. LEFEBVRE F. - Troubles de la gestation, rickettsioses et néo-rickettsioses. La Revue de Médecine 1971, 6, 328-33.
223. LE GAC P. - Répercussion de la myxomatose sur la fièvre exanthématique boutonneuse méditerranéenne. Bull. Org. Mond. Santé 1966, 35, 143-47.
224. LE GAC et al - Sclérose en plaques et rickettsiose. Relation histologique entre sclérose en plaques et nodule cérébral de von Prowasek - Popoff. C.R. Acad. Sc. 1967, 874-77.
225. LE GAC P. - Tétanie et rickettsiose. Rickettsia mooseri dans l'étiologie de la tétanie. C.R. Acad. Sci. 1970, 271, n° 16, 1471-3.
226. LE GAC P., ARQUIE E. - Rickettsioses et sclérose en plaques. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 752-58.
227. LE GAC P., ARQUIE E., DIDIER A., GAUDY M. - L'étiologie rickettsienne et néo-rickettsienne de la sclérose en plaques confère au diagnostic précoce de cette affection une importance primordiale. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 296-300.
228. LE GAC P., GOUYER E., BARISAINMONROSE P. - Réapparition de la fièvre exanthématique boutonneuse sur le littoral méditerranéen. C. R. Acad. Sci. 1969, 269, n° 17, 1723-5.
229. LEGUYON R. et al - Constatations sérologiques concernant les rickettsioses dans l'Ouest de la France. Bull. Acad. Nat. Méd. 1969, 153, 554-58.

- 229 bis. LEMENAGER J., TANGUY A., BENARD Y., MOREL C., FREYMUTH F.,
PIEDNOIR F. - Les pneumopathies du typhus. Jour. Français
de Méd. et Chir. Thoraciques. 1971, XXV, n° 6, 631-40.
230. LEMENAGER J., MOREL C., BENARD F., FREYMUTH F. - Manifestations
pleuro-pulmonaires des rickettsioses. (A propos de 30 observa-
tions). A paraître.
231. LE PENNEC J. - Néo-rickettsiose et fièvre Q dans le contexte
abortif bovin en Vendée. Bull. Soc. Vét. Pratique 1972 n° 3,
161-68.
232. LEPINE P. - Recherches sur le typhus exanthématique et sur son
origine murine. Ann. Inst. Pasteur Paris 1933, 51, 290-375.
233. LEPINE P. - Rickettsies - Dumas J. Bactériologie Médicale. Ed.
Méd. Flammarion 1958, 857-900.
234. LEVADITI J.C., ROGER F., DESTOMBES P. - Tentative de classifi-
cation des chlamydiaceae (Rake 1955), tenant compte de leurs
affinités tissulaires et de leur épidémiologie. Ann. Inst. Pas-
teur Paris 1964, 107, 656-662.
235. LEVADITI J., ROGER F., ROGER A., GIROUD F., DESTOMBES P. -
Fièvre Q expérimentale de la souris (vascularite plasmodiale
et pullulation endohistiocytaire concomitantes. Ann. Institut
Pasteur Algérie 1967, 44, 13-18.
236. LEWINSKAZ, FRYGIN C - Valeur diagnostic du test de fixation
du complément et d'immunofluorescence dans les infections dues
à R. prowaseki et R. mooseri. (en russe) Méd. Dosw. Mikrobiol.
1969, 21 n° 2, 157-65.
237. LOGEAY R. - Maladies inapparentes ou soi-disant inapparentes
et interruption de grossesse. Rev. Française Gyn. Obst. 1961.
Année LVL n° 3, 255-61.
238. MAGIMEL J. - Rickettsioses et arthropodes ; rôle vecteur des
ixodoïdea. Alfort " Au Manuscrit" Thèse Méd. Vét. Alfort 1955.
239. MAURANGES P. - La transmission des rickettsioses par le bétail
(Analyse du Bull. O.M.S. 1966, 35, 123-31. IMAM E., ALFY L.,
PHILIP C.B. et al.) Sem. Méd. 1967, 43, 9, 179.
240. MARINESCO G., SURDAN C., CINCA I. et al. - Coma encéphalitique
à sérologie positive vis à vis de R. conori chez l'enfant. Bull.
Soc. Path. Exot. 1964, 57, 1187.
241. MARTIN R. - Premier cas de R. tsutsugamushi soigné à Paris.
Isolement de la souche. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 639-42.
242. MARTIN L.A., BESIAT P., CHEVRIER L., SOUBELET B. - Q fever et
néo-rickettsioses du bétail. Enquête sérologique. Maroc Méd.
1959, 38, 575-76.

243. MASBERNARD A. - Les localisations neurologiques des rickettsioses. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 714-51.
244. MASBERNARD A., GIRARD V., JARRET R., AUGUSTIN P. - Rickettsioses à forme purement neurologiques (intérêt de la séro-agglutination en pathologie nerveuse). Presse Méd. 1961, 69, 1335-38.
245. MAURIN J. - Déviation du complément et épreuves allergiques dans la fièvre Q. Ann. Institut Pasteur, PARIS, 1953, 84, 649.
246. MAVEL A. - Rickettsioses et néo-rickettsioses obstétricales. Thèse Méd. Dijon 1972, n° 6, 96 028.
247. MAZARE Y. et al. - Typhus et neuropathie. Problèmes diagnostic à propos d'un cas associant un syndrome pyramidal et une sérologie rickettsienne positive. Lyon Méd. 1971, 225, 559.
248. MAZARE Y., MICOUD M., ETERRADOSSI A. - Considérations épidémiologiques sur la fièvre Q en Dauphiné. Grenoble Méd. Chirurgical 1965, 3, 301-6.
249. MAZARE Y., MICOUD M., LEGEAIS G. - A propos d'un cas de fièvre Q. Grenoble Méd. Chirurgical 1965, 3, 75-81.
250. MAZARE Y., MICOUD M., MASIOT C. - Typhus et neuropathie. Problème diagnostics posés par une observation d'association d'un syndrome pyramidal et une sérologie rickettsienne positive. Lyon Méd. 1971, 106, n° 3, 920-4.
251. MELNOTTE P. - Le laboratoire des Rickettsioses (considérations générales). Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 655-59.
252. MELNOTTE P., FOLIGUET J.M., - Actualité des rickettsioses. Rev. Hyg. et Méd. Soc. 1960, 8, 298-305.
253. MELNOTTE P., NIVIERE J., DEBRY G. - Un deuxième cas de fièvre Q autochtone en Lorraine (Bull. Soc. Path. Exot. 1958, 51, 298-300.
254. MELNOTTE, SENVALT, FOLIGUET - Rickettsioses en milieu rural en Lorraine. Concours Méd. 1960, 82, n° 5, 401.
255. MENIER J. - Contribution à l'étude des réactions de séro-agglutinations rickettsiennes et néo-rickettsiennes (Micro-agglutination sur lame) en pathologie mentale. Thèse Méd. Paris 1963, n° 207.
256. MESTELAN R. - Complications vasculaires des rickettsioses. Thèse Méd. Bordeaux 1955.
257. MICHON P., GIROUD P., RAGANEAU R., LARGAN A., QUERCY O. - Deux observations autochtones de typhus murin. Rev. Méd. Nancy 1958, 1148-54.
258. MICHON P., LARGAN A. - Place, valeur et limites de la séro-agglutination des rickettsies en médecine interne. Rev. Méd. Nancy 1959, 84, 904-914.

259. MILON H., PASQUIER J., LOIRE - Myocardiopathie d'origine rickettsienne. Soc. Card. Séance Janvier 1970.
260. MILON H., PASQUIER J., LOIRE R., GUILLERMET F., BRUN F., DESCOS L., VAN TRAN MITH - Insuffisance cardiaque aiguë avec séro-agglutination positive pour R. conori. Arch. Mal. Coeur Vaiss. 1970, 63 n° 11, 1635-46.
261. MODAY S. - Les manifestations oculaires des rickettsioses. Mémoire pour le titre d'Assistant Etranger Paris 1960.
262. MOINE D. - Etude épidémiologique dans le Nord de la France en pathologie humaine et vétérinaire des affections du groupe de l'ornithose, psittacose de la fièvre Q et des néo-rickettsioses. Thèse Méd. Lille 1959, 70 p. Imp. Centrale du Nord Edit.
263. MONIOT M. - Problèmes posés par les péricardites à sérologie rickettsiennes positives. Thèse Méd. Paris 1963.
264. MONTMEAT J. - Contribution à l'étude de la réaction de micro-agglutination des rickettsioses dans le diagnostic des rickettsioses. Thèse Méd. Clermont-Ferrand 1964.
265. MOOSER H. - Tabardillo, an american variety of typhus. Jour. Inf. Diseases 1929, 44, 186-193.
266. MUSETEANU C. - L'endométrite rickettsienne, cause d'avortement spontané et réitéré. Rev. Fr. Gynéco. Obstétri. 1969, 64, n° 7-8, 425-6.
267. NEEL R., ANTOINE H., BARRE A., MARX R. - Sur un cas de typhus murin contracté accidentellement au laboratoire. Archives Inst. Pasteur Algérie 1964, 42, 45-51.
268. NICK J., CONTAMIN F., NICOLLE M.H. et al. - Les formes méningées pures des rickettsioses (à propos de 2 observations). Bull. Mém. Soc. Méd. Paris 1967, 118 445-50.
269. NICK J., GODDE-JOLLY et al. - Uvéo-méningo - névraxite à Rickettsia prowaseki. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1967, 118, 441-444.
270. NICOLAU S. - L'étiologie rickettsienne et para-rickettsienne dans les affections cardio-vasculaires. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 690-714.
271. NICOLLE C., COMTE E., CONSEIL E. - Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou du corps. C. R. Acad. Sc. 1909, 149, 486-89.
272. NOGUE D. - Contribution à l'étude des localisations parotidiennes de la fièvre Q? Thèse Méd. Rennes 1963.
273. O. M. S. - Vaccins contre les rickettsioses. Org. Mond. Santé Serv. Rapp. Techn. 1966, 325, 51-53.
274. ORMSBEE R.A. - Rickettsiae - as organisms. Ann. Rev. Microbiol. 1969, 23, 275,92.

275. PAGES J.D. - Uvéo-méningite à rickettsies. A propos d'un cas d'uvéo-méningite à rickettsia mooseri avec artérite des membres inférieurs, surdité et signes cutanés présentant un aspect pigmenté rétinien particulier et une identité clinique avec le syndrome de Vogt Koyanagr. Thèse Méd. Paris 1971, Cochin Port-Royal.
276. PARROT G.V. - Le problème de l'immunité dans les rickettsioses. Thèse Méd. Alger 1937.
277. PAUTOV U.N. - Etude de la structure antigénique du vaccin contre la souche R. burneti. Jour. Microbiol. Epid. Immunol. U.R.S.S. 1967, 44, 139.
278. PAYET M.- Les rickettsioses. Concours Méd. 1969, 91 n° 46, 8371-8.
279. PEQUIGNOT H., ETIENNE J.P. - Les rickettsioses observées en France. Rev. du Prat. 1964, 14, 1117-131.
280. PETITJEAN R., DUCLOUX G., MERMET J., RACHAIL M - Pneumopathies virales (analyse nosologique d'un groupe de 130 pneumopathies aiguës non tuberculeuses). Le poumon et le coeur 1961, 17, 367-83
281. PITRE J. - Les rickettsioses des bovides et des équides dans le département du Calvados. Bull. Acad. Vét. 1960, 459-62.
282. RICHARD M.- Les rickettsioses en pathologie infantile. La Revue de Médecine 1971, 6, 303-7.
283. RAYBAUD A., TARTAROLI M.A. - La méningite de la fièvre bouton-neuse méditerranéenne. Marseille Méd. 1965, 102, 317-19.
284. REISS, GUTFREUND R. - Un nouveau réservoir de virus pour R. prowaseki : les animaux domestiques et leurs tiques. Thèse Sciences 1957, 70 p. Université de Paris.
285. RIBOURTOUT J.P. - Contribution à l'étude de la fièvre bouton-neuse méditerranéenne. A propos de 2 cas observés à Dijon. Thèse Méd. Dijon 1971, n° 24.
286. RIGO C. - Manifestations oculaires, d'origine rickettsienne. Thèse Méd. Nancy 1959, 130 p.
287. ROGER F. - La vaccination contre les affections humaines ou animales à R. burneti. Etude expérimentale de l'immunisation active par antigène vivant ou inactivé. Thèse Méd. Paris 1957.
288. ROUSSELOT R. - Les rickettsioses, leur tableau dermatologique. Thèse Méd. Nancy 1962.
289. RUCHE B. - A propos d'un cas d'insuffisance cardiaque subaiguë avec sérologie positive pour Rickettsia conori. Bourg, Impr. Berthod, 1970, Thèse Méd. Lyon 1970, n° 213.

290. SABARICK - Gangrène cutanée au cours de la fièvre Q. Thèse Toulouse 1961.
291. SANSEAU B. - Péricardites aiguës bénignes. Diagnostic étiologique. Difficultés (A propos d'un cas de péricardite à R. conori). Thèse Paris 1968.
292. SAUTET J. - Présence de la maladie de Derrick (fièvre Q) à Marseille. Bull. Acad. Nat. Méd. 1957, 141, 174-5.
293. SCHNEIDER J. - Les rickettsioses dans la pratique médicale en France. Leur diagnostic en période évolutive et leur diagnostic rétrospectif. Ent. Bichat 1958, 435-42.
294. SCHNEIDER R., LE CORROLER Y., LECUBARRI (R.de). - Recherche des anticorps antirickettsies humaines en Algérie, chez les animaux domestiques, autres que les classiques réservoirs de virus, note préliminaire : recherche chez les bovins. Arch. Inst. Pasteur Algérie 1971, 48, 203-5.
295. SCHUCH V. - Une épidémie de fièvre Q à Strasbourg. Sem. des Hôp. Paris 1952, 28, supp. 562.
296. SEBBAG V. - Manifestations cardio-vasculaires dans la Q fever. Thèse Méd. Lyon 1960.
297. SEIGNEURIN J.M. - Du typhus aux rickettsioses. Imprimerie Allier - Grenoble 1968.
298. SEIGNEURIN R., DUBORGEL S., SEIGNEURIN J.M. - Réactions sérologiques démontrant la présence d'antigènes rickettsiens et néo-rickettsiens chez l'adulte cliniquement normal, en certaines régions des Alpes. Bull. Acad. Nat. Méd. 1966, 150, 207-73.
299. SEIGNEURIN R., DUBORGEL S., SEIGNEURIN J.M. - Sur la recherche des anticorps sériques antirickettsies et néo-rickettsies, par la micro-agglutination de Giroud ; interprétation des résultats en région alpine. Ann. Biol. Clin. 1966, 24, 1147-53.
300. SEIGNEURIN R., DUBORGEL S., SEIGNEURIN J.M., REYDELLET M., CANNEPIN R. - Zoonoses rickettsiennes, néo-rickettsiennes et brucelliennes dans certaines régions des Alpes. Bull. Acad. Nat. Méd. 1966, 150-257-65.
301. SEIGNEURIN R., SEIGNEURIN J.M. - Le corbeau des Alpes est infecté par Rickettsia burneti. Bull. Acad. Nat. Méd. 1968, 152, 5-7.
302. SENDRAL, HAAG, PLACIDI - Brucelloses et Q fever (recherche sur leurs rapports sérologiques) Maroc Méd. 33, 1019-20.
303. SERGENT E., FOLLEY H., VIALATTE C. - Sur des formes microbiennes abondantes dans le corps de poux infectés par le typhus exanthématique. C. R. Soc. Biol. 1914, 77, 101-3.
304. SIEGRIST J.J. et al. - Rickettsioses chez l'animal domestique. Bull. Off. Inst. Epizoot. Mag. 68, 70, 315-23.

305. STERKHOVA A.N. - Immunisation de l'homme avec le vaccin vivant M 44 contre la fièvre Q. Journal de Microbiologie, Epidémiologie et Immunologie U.R.S.S. 1965, 42, 48-52.
306. SURDAN C., CAJAL M., et al. - Recherches sur le rôle des rickettsies et des pararickettsies dans la pathologie de la grossesse. Revue des Sciences Médicales. Acad. Rep. Pop. Roumaine 1963, 8, 15-18.
307. TAILLEFER (Catherine BARRAT Mme) - Contribution à l'étude de la pathologie rickettsienne dans la région Lyonnaise. A propos de 10 048 sérologies pratiquées à l'I. P. de Lyon. Thèse Méd. Lyon 1970, n° 79.
308. VACO C. et al. - Applications récentes des cultures cellulaires et d'organe en pathologie des invertébrés. Année Biol. 1970, 2, 573-85.
309. VASSEUR M. - Sur quelques cas de myocardites rickettsiennes. Thèse Médecine Paris 1965, 65 p.
310. VILDE J.J. - Rickettsioses - Rev. Méd. 1969, 10 n° 30, 1945-6, 1948-9.
311. WEIL E. und FELIX A. - Zur sérologischem diagnose des Fleckfriebers. Wein. Klin.
312. WEYER F. - Epidémiologie des rickettsioses et en particulier de la fièvre des tranchées. Données nouvelles. Bull. Soc. Path. Exot. 1963, 56, 590-97.
313. WEYER F. - Quelles rickettsioses humaines sont de vraies zoonoses? Bull. Soc. Path. Exot. 1969, 62, n° 2, 277-85.
314. WORMS R. - Le problème du typhus sporadique. Semaine des Hôp. Paris 1950, 26, 4061-73.
315. WORMS R. - Les complications cardio-vasculaires des rickettsioses. Rev. du Prat. 1956, 6, 1309-20.
316. WORMS R. - Thérapeutique des rickettsioses. E.M.C. 1967, 25 042 A10.
317. ZINSSER H. - Sur la maladie de Brill et le réservoir inter-épidémique du typhus classique. Arch. Institut Pasteur Tunis 1934, 23, 149-54.

Vu, le Président de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université de CAEN,

